

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DES SCIENCES

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES RELATIONS BASICITÉ-STRUCTURE
DANS LA SÉRIE DES AZOLES**

THÈSE

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier pour obtenir le grade de :

Docteur ès-Sciences Physiques

par

Emmanuel GONZALEZ

Maître-Assistant à la Faculté

soutenue le 24 Juillet 1965, devant la Commission d'examen

JURY :

MM. M. MOUSSERON
R. JACQUIER
J. RABINOVITCH

Président

}
Assesseurs

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DES SCIENCES

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES RELATIONS BASICITÉ-STRUCTURE
DANS LA SÉRIE DES AZOLES**

THÈSE

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier pour obtenir le grade de :

Docteur ès-Sciences Physiques

par

Emmanuel GONZALEZ

Maître-Assistant à la Faculté

soutenue le 24 Juillet 1965, devant la Commission d'examen

JURY :

MM. M. MOUSSERON
R. JACQUIER
J. RABINOVITCH

Président

}
Assesseurs



DOYEN

.B. CHARLES

ASSESSEURS

.R. JOUTY - J.FALGUEIRETTES

DOYEN HONORAIRE

.P. MATHIAS

PROFESSEURS HONORAIRES

R. JACQUES	E. TURRIERE
M. CASTERAS	J. SOULA
E. CARRIERE	G. DENIZOT

J. GRANIER

PROFESSEURS TITULAIRES

M. MOUSSERON	Chimie
L. EMBERGER	Botanique
Ch. BOUHET	Physique
P. MATHIAS	Zoologie et Biologie Générale
J.P. ROIG	Physique
P. CHATELAIN	Minéralogie et Cristallographie
Mlle O. TUZET	Zoologie et Biologie Générale
Mlle G. CAUQUIL	Chimie
M. G. COUCHET	Mécanique Supérieure
M. J. SALVINIEN	Chimie - Physique
Melle A.M. VERGNOUX	Physique
M. J. AVIAS	Géologie
M. P. VIELES	Chimie
M. J. RABINOVITCH	Physique (C.S.U.)
M. E. KAHANE	Chimie biologique
M. J.J. MOREAU	Mécanique rationnelle
M. B. CHARLES	Mathématiques Pures
M. J. MOTTE	Botanique
M. R. JOUTY	Physique
M. R. LEGENDRE	Zoologie
M. C. CHALIN	Physique
M. I. ASSENMACHER	Physiologie Animale
M. B. PISTOULET	Physique
M. Ch. ROUMIEU	Analyse Supérieure
M. A. POTIER	Chimie Minérale
M. R. LAFONT	Physique
M. R. JACQUIER	Chimie
M. J. FALGUEIRETTES	Minéralogie

Mme J. CHARLES	Mathématiques
M. P. CAILLON	Physique
M. J. ROUZAUD	Chimie
M. Ch. SAUVAGE	Botanique
M. P. DUMONTET	Physique
M. H. CHRISTOL	Chimie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Mme M. de POUQUES	Botanique (C.S.U.)
M. P. MURAOUR	Géophysique Appliquée
Mme M. LAFON	Mathématiques
M. M. MATTAUER	Géologie
M. G. TOURNE	Chimie
M. L. EUZET	Zoologie (C.S.U.)
M. J. REMY	Géologie
Mme G. VERNET	Biologie Animale
M. H. ANDRILLAT	Astronomie
M. P. DEMANGEON	Géologie
M. A. BONNET	Botanique
M. J.P. LAFON	Mathématiques
M. C. DELOUPY	Physique
M. L. GRAMBAST	Botanique
M. A. SAVELLI	Physique

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle N. PIREYRE	Botanique
Mme Ch. DUBOUL-RAZAVET	Géologie (C.S.U.)
M. E. GROUBERT	Physique
Mme H. GUASTALLA	Biologie Physico-Chimique
M. A. STEINER	Psychophysiologie
M. G. LAMATY	Chimie
M. R. GAUFRES	Chimie
M. F. PROUST	Géologie
M. A. BASSOMPIERRE	Physique
M. A. MARTINEAU	Mathématiques
M. R. MARTY	Physiologie Animale
M. M. MAURIN	Chimie
M. J.J. SOULIER	Chimie (C.S.U.)
M. J. PARIS	Biologie Animale (C.S.U.)
M. P. MOLINO	Mathématiques
M. N. ROBY	Mathématiques (C.S.U.)

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

M. LEFRANC	Mathématiques
M. A. STURER	Mathématiques
Mlle A. BAILLETTE	Mathématiques (C.S.U.)
M. L. CECCHI	Physique (C.S.U.)

SECRETAIRE PRINCIPAL

M. E. SIAU.

A ma femme et mes enfants

A mes parents

A tous les miens

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUIER
Professeur à la Faculté des Sciences

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOUSSERON
Professeur à la Faculté des Sciences
Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier
Membre correspondant de l'Académie des Sciences

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RABINOVITCH
Professeur à la Faculté des Sciences
Directeur du Collège Scientifique Universitaire de Perpignan

.AVANT-PROPOS.

Ce travail a été réalisé à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, dans le Laboratoire de Monsieur le Professeur JACQUIER. Je le remercie très vivement pour l'honneur qu'il m'a fait, de m'accueillir au nombre de ses élèves, et de me guider tout au long de ces quatre années de recherches. La haute qualité de son enseignement et son inlassable activité de chercheur resteront toujours un exemple pour moi.

Je remercie très vivement Monsieur le Professeur MOUSSERON d'avoir accepté de présider et juger cette thèse à la lumière de sa haute connaissance de la chimie. Son enseignement a profondément contribué à ma formation en chimie organique. Je le prie de croire à mon sincère dévouement et à mon profond respect.

J'assure de ma sincère gratitude Monsieur le Professeur RABINOVITCH, qui après m'avoir dispensé son enseignement me fait l'honneur de siéger dans ce Jury. Je le remercie également des moyens qu'il a mis à ma disposition pour l'impression de cette thèse.

Je remercie Monsieur le Professeur JULLIEN qui m'a initié à la recherche, et Monsieur le Professeur ROUZAUD qui m'a toujours facilité les conditions de travail à Perpignan.

Mes remerciements vont enfin à tout le personnel du Laboratoire, et tout spécialement à Monsieur ELGUERO dont la collaboration et l'amitié m'ont été précieuses.

.INTRODUCTION.

Notre travail concerne l'étude de l'influence de la structure sur la basicité des hétérocycles.

Nous nous sommes intéressés plus spécialement aux composés hétéroaromatiques (pyrazoles, imidazoles), aux composés hétéroéthyléniques (pyrazolines-2, imidazolines-2) ainsi qu'à leurs dérivés N-arylés.

Dans la première partie, nous décrivons les méthodes physiques utilisées pour la détermination des constantes d'ionisation.

Dans la 2^o partie, en liaison avec les travaux de MM. Jacquier et Elguero sur le site de protonation de certains diazoles, nous étudions l'évolution des PKa.

Nos résultats ont été interprétés en fonction des effets polaires, stériques, et de résonance.

.CHAPITRE I.

.PARTIE EXPERIMENTALE.

Nous avons déterminé les PKa d'un grand nombre d'hétérocycles azotés : Pyrazoles, pyrazolines-2, imidazoles, imidazolines-2, substitués ainsi que leurs dérivés N-arylés. Ces composés ont été synthétisés dans le Laboratoire de M.P.C. par Elguero, Imbach, Maury, Pétrus, Thien Duc, sous la direction de M. le Professeur Jacquier.

Etant donné l'étendue de l'échelle de basicité (les valeurs de PKa, s'étalent de 11,10 pour la méthyl 2 imidazoline à -5,09 pour la trinitro 2', 4', 6', phényl-1 pyrazoline) une seule méthode ne pouvait suffire pour déterminer tous ces PKa.

Aussi, avons nous choisi plusieurs méthodes, dont les gammes d'application assez étendues nous ont permis par ailleurs de recouper de nombreux résultats. Ces méthodes sont les méthodes potentiométriques et spectrophotométriques.

I - METHODE POTENTIOMETRIQUE

Les méthodes potentiométriques utilisent les courbes de titrage dont l'analyse est susceptible de conduire à la détermination de constantes d'ionisation.

Nous n'avons pas appliqué la méthode classique de SPEAKMAN (1) permettant essentiellement de déterminer les PKa des acides.

Elle constitue une transformation de la courbe de titrage, comprise entre le quart et les trois quarts de la neutralisation totale conduisant à la droite d'équation :

$$x = K_1 Y + K_1 K_2 \text{ pour les diacides,}$$

$$x = K_1 Y \text{ pour les monoacides.}$$

Moyennant certaines précautions, la méthode est applicable aux amines. Cependant nous lui avons préféré la méthode décrite par ALBERT et SERJEANT (2) plus adaptée aux monobases faibles.

Elle repose sur les formules classiques :

$$PK = Ph + \text{Log} \frac{[BH^+]}{[B]} \quad (Ia)$$

ou

$$PK = Ph + \text{Log} \frac{[BH^+] - (H^+)}{[B] + (H^+)} \quad (Ib)$$

suivant que le domaine de basicité étudié requiert ou non une correction de la concentration en protons, et elle consiste à corriger un certain nombre de points de la courbe de titrage (une dizaine en général). Les symboles $[]$ et $()$ représentent respectivement concentration et activité. S'il s'agit d'une base, le titrage est effectué par un acide fort, l'acide chlorhydrique le plus souvent, s'il s'agit au contraire d'un sel de base (chlorhydrates ou sulfates en général) le dosage a lieu en présence de soude ou de potasse. La concentration en hétérocycle habituellement utilisée est 0,01 M.

Il faut signaler, cependant que les constantes d'ionisation obtenues par cette méthode sont des constantes mixtes PK_a^M .

Les constantes thermodynamiques PK_a^T sont entièrement exprimées en fonction des activités :

$$PK_a^T = Ph + \text{Log} \frac{(BH^+)}{(B)}$$

L'activité d'un ion X étant reliée à sa concentration par l'équation : $(X) = [X] f_i$

Les coefficients d'activité peuvent être calculés au moyen des formules de DEBYE - HUCKEL (3) :

$$\text{Log} f_i = -\frac{e^2}{2 DKT} \sqrt{\frac{8\pi N e^2}{1\,000 DKT} \cdot z_i^2 \sqrt{I}}$$

dans laquelle e est la charge de l'électron, D la constante diélectrique du solvant, K la constante de BOLTZMANN, N le nombre d'Avogadro, T la température absolue, z_i l'électrovalence de l'ion, I est la force ionique définie par la relation :

$$I = \frac{1}{2} \sum c_i z_i^2$$

où les c_i sont les concentrations molaires de chacun des ions.

En fait, on utilise couramment pour les solutions suffisamment diluées dont la force ionique est inférieure à 0,01 approximativement, les relations simplifiées (lois limites de DEBYE - HUCKEL)

$$\text{Log } f_i = 0,505 \sqrt{I} \quad \text{pour } c \leq 0,01 \text{ M}$$

$$\text{Log } f_i = \frac{0,505 \sqrt{I}}{1+1,6 \sqrt{I}} \quad \text{pour } 0,01 < c < 0,1 \text{ M}$$

Par suite la constante mixte obtenue à partir des équations (I) peut être convertie en constante thermodynamique au moyen de la relation :

$$\text{PK}_a^T = \text{PK}_a^M - \frac{0,505 \sqrt{I}}{1+1,6 \sqrt{I}}$$

ALBERT et SERJEANT (2) ont montré qu'à la concentration 0,01 M les coefficients d'activité sont négligeables*, lorsque les déterminations de PK sont faites avec un Ph-mètre calibré à 0,02 unité de Ph.

Par contre, à des concentrations supérieures, et avec un Ph-mètre calibré à 0,005 ou 0,01 unité de Ph, il est nécessaire de tenir compte des coefficients d'activité. Les auteurs montrent qu'aux concentrations molaires : 0,20, 0,080, 0,022 les différences entre le PK_a^M et le PK_a^T du naphtol à 20° sont respectivement 0,12, 0,086, 0,049.

* Ainsi pour l'acide benzoïque (table 2,2 page 34) titré à la concentration 0,01 M, la correction moyenne due aux effets d'activité est de 0,026 unité de PK ; elle est inférieure aux erreurs expérimentales.

Compte tenu de la calibration de l'appareil, on peut donc considérer que les PK_a^M calculés au moyen des équations (I) selon la méthode d'ALBERT et SERJEANT (2) sont voisins des PK_a^T à $\pm 0,05$ unité pour une concentration de 0,01 M.

D'autre part, les variations de basicité qui nous intéressent sont très notables et l'allure du phénomène est mise en évidence même par des déterminations de PK_a^M . Les différences entre le PK_a obtenu et le PK thermodynamique sont en effet inférieures aux écarts à discuter d'un point de vue structural.

D'après les auteurs, l'échelle de PK déterminable par cette méthode s'étend de 1,25 à 11,00 avec des électrodes de verre normales.

Des électrodes spéciales à "haute alcalinité" du type Tacussel TB/A permettent d'atteindre 13,65.

En fait, en dehors de la gamme de Ph comprise entre 2 - 11, la marge d'erreur devient très importante, la méthode n'est plus valable, les PK_a obtenus sont alors des PK_a apparents.

En règle générale, on ne peut prétendre à des résultats précis si le PK cherché est inférieur au logarithme négatif de la concentration. (Ainsi la concentration 0,01 M ne convient pas pour un $PK < 2$). D'où la difficulté d'application de la méthode, dans le cas d'un faible PK et d'une faible solubilité.

Un grand nombre de composés étudiés ne présentent pas cette double particularité, en particulier pyrazoles, pyrazolines NH.

Les mesures ont été réalisées à l'aide d'un Ph -mètre du type Tacussel TS 6 muni d'une électrode indicatrice de verre et d'une électrode de référence au calome saturé. Les lectures de Ph sur la gamme étalée sont données avec une précision possible de 0,01 unité, la précision réelle étant de 0,02.

Les solutions ont été préparées avec de l'eau distillée préalablement débarrassée de son gaz carbonique dissous, par une ébullition de 30 minutes. Pendant les opérations la quantité de CO_2 dissous est alors négligeable, lorsqu'on fait des titrages avec des bases 0,1N comme c'est le cas ici.

Les solutions de potasse sont faites et conservées sous azote.

Pendant toute la durée du dosage, l'azote sec barbote dans les solutions qui sont thermostatisées à 20° et homogénéisées à l'aide d'un agitateur magnétique. Les solutions titrées sont versées au moyen d'une microburette au 1/100 de millilitres et dont la précision a été vérifiée par étalonnage.

Le Ph-mètre est étalonné sur une large gamme au moyen des solutions tampons fraîchement préparées (les tampons utilisés sont $\text{Ph} = 2,00, 4,00, 4,62, 5,00, 7,00, 9,00, 11,00$ etc...)

ALBERT et SERJEANT admettent enfin que le PK_a est la moyenne des différentes valeurs obtenues par application des équations (I).

En toute rigueur il est nécessaire de calculer la moyenne des constantes d'ionisation, et ensuite de calculer le logarithme.

Ici également l'incidence est faible (la correction porte sur la 3^e décimale) et en définitive, la précision obtenue, convient pour l'étude de la variation de la basicité en fonction de la structure.

Avec la diminution de basicité des substances étudiées, le point d'inflexion caractérisant le point d'équivalence ($\updownarrow$) s'atténue, et à la limite disparaît. L'erreur commise, en prenant pour point d'équivalence celui correspondant à l'addition d'un équivalent d'acide n'a, pour les limites de PK comprises entre 2 et 2,5, qu'une faible incidence sur les valeurs obtenues. Ces dernières ont d'ailleurs été parfaitement recoupées par la méthode spectrophotométrique.

Exemples d'application :.Imidazole :

C'est essentiellement avec la pyridazine $PK = 2,33$ [ALBERT, GOLDACRE et PHILLIPS (4)] ; $PK = 2,31$ (résultat personnel) et le pyrazole $PK = 2,47$ [DEDICHEN (5)] ; $PK = 2,52$ (résultat personnel) le produit étalon que nous avons utilisé de nombreuses fois pour nous assurer de la reproductibilité et de la validité des mesures.

Le PK de l'imidazole ($6,95$ à 25°) a été obtenu en 1938 (6) par potentiométrie à partir de PK au moyen de la relation :

$$PK_o = PK - \frac{0,5}{1 + I} I$$

La courbe de titrage est réalisée sur 50 millilitres de solution $0,01$ M à 20° par l'acide chlorhydrique normal.

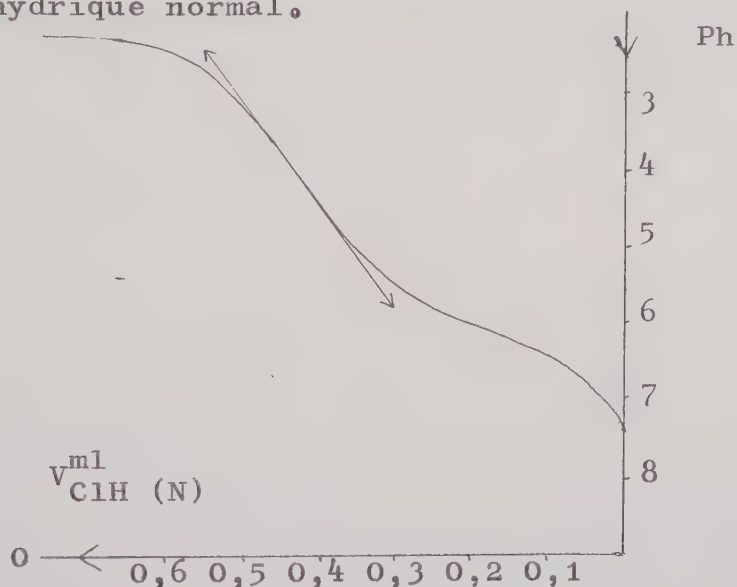
Les calculs permettant d'obtenir la valeur de PK sont rassemblés dans le tableau suivant :

V_{ClH}^{ml}	Ph	$[BH^+]$	$[B]$	$\frac{[BH^+]}{[B]}$	$\text{Log } \frac{[BH^+]}{[B]}$	$PK = Ph + \text{Log } \frac{[BH^+]}{[B]}$
0	9,15	0	0,010			
0,05	7,93	0,001	0,009	1/9	-0,95	6,98
0,10	7,58	0,002	0,008	2/8	-0,60	6,98
0,15	7,36	0,003	0,007	3/7	-0,37	6,99
0,20	7,18	0,004	0,006	4/6	-0,18	7,00
0,25	7,00	0,005	0,005	5/5	0,00	7,00
0,30	6,81	0,006	0,004	6/4	+0,18	6,99
0,35	6,64	0,007	0,003	7/3	+0,37	7,01
0,40	6,42	0,008	0,002	8/2	+0,60	7,02
0,45	6,07	0,009	0,001	9/1	+0,95	7,02
0,50	4,20	0,010	0			

Résultat : $PK_a = 7,00 \pm 0,02$

PHENYL-1 IMIDAZOLE :

Courbe de titrage : 50 millilitres de solution $9,6 \cdot 10^{-3}$ M à 20° , acide chlorhydrique normal.



Calculs :

V_{ClH}^{ml}	Ph	$[H^+]$	$[BH^+]$	$[B]$	$\frac{[BH^+]}{[B]}$	$\text{Log} \frac{[BH^+]}{[B]}$	$PK = Ph + \text{Log} \frac{[BH^+]}{[B]}$
0	8,60	-	0	0,00960			
-0,048	6,78	$1,66 \cdot 10^{-7}$	0,00096	0,00864	96/864	-0,95	5,83
-0,096	6,43	$3,72 \cdot 10^{-7}$	0,00192	0,00768	192/768	-0,60	5,83
-0,144	6,21	$6,16 \cdot 10^{-7}$	0,00288	0,00672	288/672	-0,37	5,84
-0,192	6,02	$9,55 \cdot 10^{-6}$	0,00384	0,00576	384/576	-0,18	5,84
-0,240	5,83	$1,48 \cdot 10^{-6}$	0,0048	0,0048	480/480	0	5,83
-0,288	5,65	$2,24 \cdot 10^{-6}$	0,00576	0,00384	576/384	+0,18	5,83
-0,336	5,45	$4,46 \cdot 10^{-6}$	0,00672	0,00288	672/288	+0,37	5,82
-0,384	5,22	$6,00 \cdot 10^{-6}$	0,00768	0,00192	768/192	+0,60	5,82
-0,432	4,86	$1,38 \cdot 10^{-5}$	0,00864	0,00096	864/96	+0,95	5,81
-0,48	4,04	-	0,0096	0			

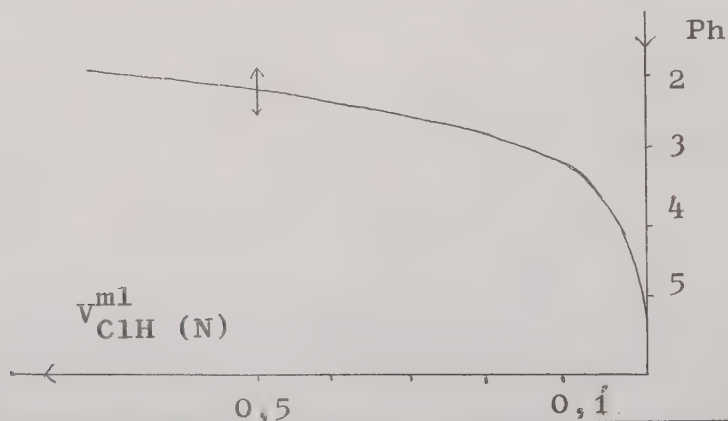
Résultat : $PK = 5,83 \pm 0,02$

Comme pour l'imidazole, la méthode utilisant l'équation : $PK = Ph + \text{Log} \frac{[BH^+]}{[B]}$ s'applique parfaitement.

Dans le domaine de basicité étudié, la concentration en protons est en effet négligeable devant les concentrations stœchiométriques des espèces BH^+ et B . L'expérience montre que ce domaine s'étend de $Ph = 4$ à $Ph = 9$ avec des écarts de $\pm 0,02$ unité de PK_a .

PYRAZOLE : Le PK_a du pyrazole (2,47) a été obtenu en 1906 par DEDICHEN (5) en mesurant la vitesse d'hydrolyse du formiate d'éthyle par le chlorydrate de la base.

Courbe de titrage du pyrazole : 50 millilitres de solution 0,01 M à 20°, acide chlorhydrique normal. Comme pour tous les produits étudiés, les mesures ont été réalisées au moins 3 fois et nous donnons ici la moyenne des différentes valeurs trouvées.



Calculs :

V_{Cl}^{ml}	Ph	(H^+)	$[BH^+]$	$[B]$	$\frac{[BH^+] - (H^+)}{[B] + (H^+)}$	$\text{Log} \frac{[BH^+] - (H^+)}{[B] + (H^+)}$	$PK_a = Ph + \text{Log} \frac{[BH^+] - (H^+)}{[B] + (H^+)}$
0	5,47	-	0	0,010			
0,05	3,59	$2,62 \cdot 10^{-4}$	0,001	0,009	74/926	-1,10	2,48
0,10	3,28	$5,25 \cdot 10^{-4}$	0,002	0,008	148/852	-0,76	2,52
0,15	3,09	$8,1 \cdot 10^{-4}$	0,003	0,007	219/781	-0,55	2,54
0,20	2,93	$1,17 \cdot 10^{-3}$	0,004	0,006	283/717	-0,40	2,53
0,25	2,80	$1,59 \cdot 10^{-3}$	0,005	0,005	340/660	-0,29	2,51
0,30	2,69	$2,04 \cdot 10^{-3}$	0,006	0,004	400/600	-0,18	2,51
0,35	2,60	$2,51 \cdot 10^{-3}$	0,007	0,003	450/550	-0,09	2,51
0,40	2,52	$3,02 \cdot 10^{-3}$	0,008	0,002	500/500	-0	2,52
0,45	2,45	$3,56 \cdot 10^{-3}$	0,009	0,001	544/455	+0,08	2,53
0,50	2,38	-	0,010	0			

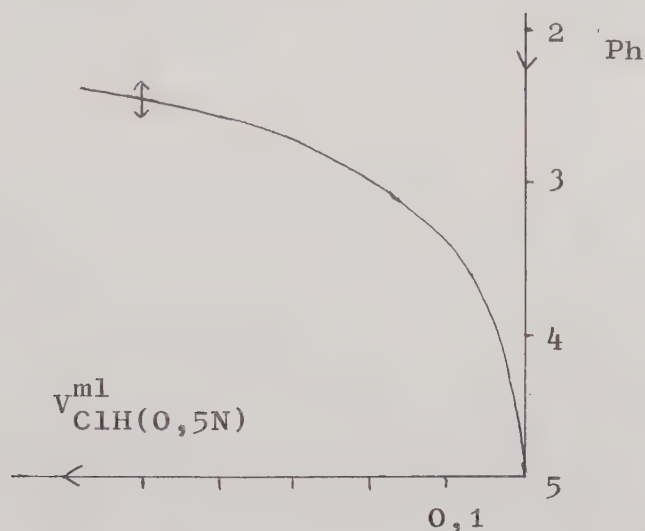
Résultat : $PK_a = 2,52 \pm 0,04$

Dans le domaine de $Ph < 4$, la concentration en protons devient importante il est nécessaire d'utiliser la relation Ib.

Les résultats montrent que l'approximation reste encore bonne.

DIMETHYL 3,5 - IODO 4 PYRAZOLE :

Courbe de titrage : 50 millilitres de solution 0,005 à 20° M
acide chlorhydrique 0,5 N.



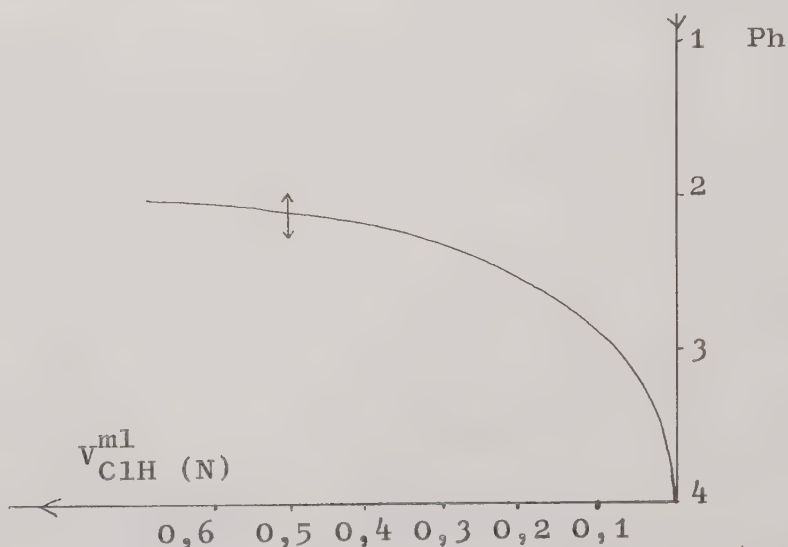
Calculs :

V_{ClH}^{ml} (0,5N)	Ph	$[H^+]$	$[BH^+]$	$[B]$	$\frac{[BH^+] - [H^+]}{[B] + [H^+]}$	$\text{Log} \frac{[BH^+] - [H^+]}{[B] + [H^+]}$	$PK = Ph + \text{Log} \frac{[BH^+] - [H^+]}{[B] + [H^+]}$
0	5,21	-	0	0,0050			
0,05	3,64	$2,3 \cdot 10^{-4}$	0,0005	0,0045	0,27/4,73	-1,24	2,40
0,10	3,32	$4,8 \cdot 10^{-4}$	0,0010	0,0040	0,52/4,48	-0,93	2,39
0,15	3,13	$7,40 \cdot 10^{-4}$	0,0015	0,0035	0,76/4,24	-0,75	2,38
0,20	2,98	$1,05 \cdot 10^{-4}$	0,0020	0,0030	1/4	-0,60	2,38
0,25	2,88	$1,32 \cdot 10^{-3}$	0,0025	0,0025	1,18/3,82	-0,51	2,37
0,30	2,78	$1,66 \cdot 10^{-3}$	0,0030	0,0020	1,34/3,66	-0,44	2,34
0,35	2,70	$2,00 \cdot 10^{-3}$	0,0035	0,0015	1,5 / 3,5	-0,37	2,33
0,40	2,63	$2,35 \cdot 10^{-3}$	0,0040	0,0010	1,65/3,35	-0,30	2,33
0,45	2,56	$2,7 \cdot 10^{-3}$	0,0045	0,0005	1,8 / 3,2	-0,25	2,31
0,50	2,51	-	0,0050	0			

Résultat : $PK = 2,36 \pm 0,05$

N-TERTIOBUTYL PYRAZOLE :

Courbe de titrage : 50 millilitres de solution 0,01 M à 20°,
acide chlorhydrique normal.



Calculs :

V_{ClH}^{ml}	Ph	$[H^+]$	$[BH^+]$	$[B]$	$\frac{[BH^+] - (H^+)}{[B] + (H^+)}$	$\text{Log} \frac{[BH^+] - (H^+)}{[B] + (H^+)}$	$PK = Ph + \text{Log} \frac{[BH^+] - (H^+)}{[B] + (H^+)}$
0	5,80	-	0	0,010	-	-	-
0,05	3,30	$5,0 \cdot 10^{-4}$	0,001	0,009	5/95	-1,28	2,02
0,10	2,98	$1,05 \cdot 10^{-3}$	0,002	0,008	100/900	-0,95	2,03
0,15	2,78	$1,66 \cdot 10^{-3}$	0,003	0,007	134/866	-0,81	1,97
0,20	2,65	$2,24 \cdot 10^{-3}$	0,004	0,006	176/824	-0,67	1,98
0,25	2,54	$2,88 \cdot 10^{-3}$	0,005	0,005	212/788	-0,57	1,97
0,30	2,44	$3,62 \cdot 10^{-3}$	0,006	0,004	240/760	-0,50	1,94
0,35	2,36	$4,36 \cdot 10^{-3}$	0,007	0,003	264/736	-0,44	1,92
0,40	2,29	$5,10 \cdot 10^{-3}$	0,008	0,002	290/710	-0,39	1,90
0,45	2,23	$5,9 \cdot 10^{-3}$	0,009	0,001	310/690	-0,35	1,88
0,50	2,17	-	0,010	0	-	-	-

Résultat : $PK = 1,95 \pm 0,08$

Pour les PK voisins de 2, l'indétermination devient très importante, la limite inférieure de la méthode est atteinte

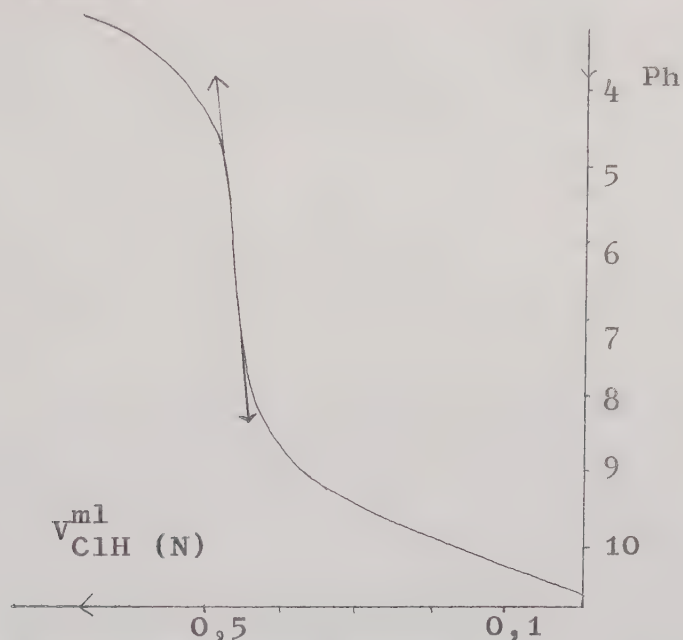
Dans le domaine de Ph où la concentration en (OH^-) est importante, il est nécessaire d'utiliser la relation :

$$PK = Ph + \text{Log} \frac{[BH^+] + (OH^-)}{[B] - (OH^-)}$$

Les résultats obtenus montrent que les écarts s'amplifient pour les PK supérieurs à 11, limite supérieure de la méthode.

PHENYL-2 IMIDAZOLINE :

Courbe de neutralisation : $C = 0,0097 \text{ M/C1H (N)}$



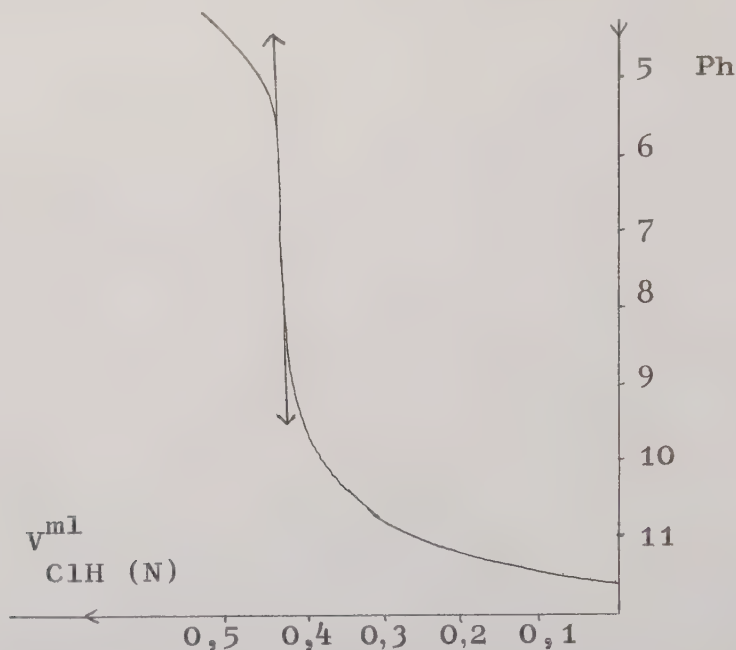
Calculs :

V_{C1H}^{ml}	Ph	(OH^-)	$\frac{BH^+ + (OH^-)}{B - (OH^-)}$	$\text{Log} \frac{BH^+ + (OH^-)}{B - (OH^-)}$	$PK = Ph + \text{Log} \frac{BH^+ + (OH^-)}{B - (OH^-)}$
0	10,88	-	-	-	-
0,048	10,64	0,00044	141/829	-0,77	9,87
0,097	10,43	0,00027	221/749	-0,53	9,90
0,145	10,25	0,00018	309/661	-0,33	9,92
0,194	10,08	0,00012	400/570	-0,16	9,92
0,242	9,91	0,00008	493/477	+0,01	9,92
0,291	9,74	0,00005	587/383	+0,18	9,92
0,34	9,54	0,00003	682/288	+0,37	9,91
0,388	9,29	0,00002	778/192	+0,61	9,90
0,436	8,92	-	873/97	+0,95	9,87
0,485	6,0	-	-	-	-

Résultat : $PK = 9,90 \pm 0,03$

ETHYL-2 IMIDAZOLINE :

Courbe de neutralisation : $C = 0,0093 \text{ M/C1H (N)}$



Calculs :

V_{C1H}^{ml}	Ph	(OH^-)	$\frac{BH^+ + (OH^-)}{B - (OH^-)}$	$\text{Log} \frac{BH^+ + (OH^-)}{B - (OH^-)}$	$PK = Ph + \text{Log} \frac{BH^+ + (OH^-)}{B - (OH^-)}$
0	11,50				
0,0465	11,36	0,0023	323/607	-0,28	11,08
0,093	11,27	0,00186	372/558	-0,18	11,09
0,1395	11,16	0,00145	424/506	-0,08	11,08
0,186	11,04	0,0011	482/448	+0,03	11,07
0,232	10,89	0,00077	542/388	+0,15	11,04
0,279	10,75	0,00056	614/316	+0,29	11,04
0,325	10,58	0,00038	689/241	+0,46	11,04
0,372	10,30	0,0002	764/166	+0,66	10,96

Résultat : $PK = 11,05 \pm 0,09$

En définitive, l'expérience montre que pour les PK compris entre 2,5 et 11, la méthode potentiométrique permet une précision de $\pm 0,02$ à $\pm 0,04$ unité de PK.

En dehors de cette échelle, les écarts augmentent rapidement.

II - METHODE SPECTROPHOTOMETRIQUE

L'intérêt de la méthode spectrophotométrique, réside dans le fait qu'elle permet de déterminer les PK de bases très faibles. Cette méthode utilise la fonction d'acidité H_o de HAMMETT (7) dont les tables de valeurs pour les principaux acides ont été publiées par PAUL et LONG (8) d'une part, BASCOMBE et BELL (9) d'autre part, et récemment corrigées par JORGENSEN et HARTTER (10).

La dissociation de la forme protonée des hétérocycles azotés est représentée par l'équilibre $BH^+ \rightleftharpoons B + H^+$ dont la constante de dissociation Thermodynamique exprimée en fonction des coefficients d'activité s'écrit :

$$K_a = \frac{(B) (H^+)}{(BH^+)} = \frac{[B] f_B \cdot [H^+] f_{H^+}}{[BH^+] f_{BH^+}} \quad (II)$$

$[BH^+]$ et $[B]$ sont les concentrations en moles/litres des 2 espèces en présence.

f_{H^+} , f_B , f_{BH^+} , sont les coefficients d'activité donnés par la relation de DEBYE-HUCKEL (3).

La fonction d'acidité H_o de HAMMETT (7) est définie par :

$$H_o = - \text{Log} \frac{[H^+] f_{H^+} \cdot f_B}{f_{BH^+}}$$

Le logarithme de l'expression de K_a s'écrit :

$$\text{Log } K_a = \text{Log} \frac{[B]}{[BH^+]} + \text{Log} \frac{[H^+] f_{H^+} \cdot f_B}{f_{BH^+}} = \text{Log} \frac{[B]}{[BH^+]} - H_o$$

$$\text{d'où} \quad \boxed{PK = H_o + \text{Log} \frac{[BH^+]}{[B]}} \quad (2)$$

Relation fondamentale donnant le PK_a en fonction de H_o .

Avant d'aborder la partie expérimentale, basée sur l'utilisation de la fonction H_o de HAMMETT, quelques mots sur son établissement, ses conditions d'applications.

La protonation d'une base B très faible par un acide fort conduit à une solution aqueuse dont il est impossible de mesurer le Ph .

La fonction H_o définie par l'équation

$$H_o = -\text{Log } h_o = -\text{Log} \frac{[H^+] f_{H^+} f_B}{f_{BH^+}}$$

est une mesure quantitative de la capacité d'un acide à donner des protons à une base électriquement neutre. A dilution infinie $f \longrightarrow 1$, et $H_o = -\text{Log } (H^+) = Ph$.

La fonction H_o constitue donc une extension de l'échelle de Ph dans les milieux acides forts.

La détermination expérimentale de H_o est obtenue à partir de l'équation :

$$H_o = PK_a + \text{Log} \frac{[B]}{[BH^+]}$$

en utilisant une série d'indicateurs des basicités décroissantes, dans des solutions aqueuses acides, de plus en plus fortes.

Le rapport des concentrations est obtenu (cf. page 31) par spectrophotométrie U.V. :

$$\frac{[B]}{[BH^+]} = \frac{\sum - \sum_{BH^+}}{\sum_B - \sum}$$

Le PK_a de la base faible B est donné par la relation :

$$PK_{BH^+} = PK_a = \text{Log} \frac{[BH^+]}{[B][H^+]} + \text{Log} \frac{f_{BH^+}}{f_B f_{H^+}} \quad (3)$$

déduite de la relation (II) en écrivant $-\text{Log } K_a$.

Supposons que B soit placée dans un acide fort de molarité C_A , les coefficients d'activité tendent vers l'unité pour des solutions infiniment diluées ; l'équation (3) devient alors :

$$PK_a = \lim_{C_A \rightarrow 0} [\text{Log} \frac{[BH^+]}{[B]} - \text{Log}[H^+]]$$

et permet ainsi d'atteindre expérimentalement le PK_a (fig.1), par extrapolation de la droite obtenue.

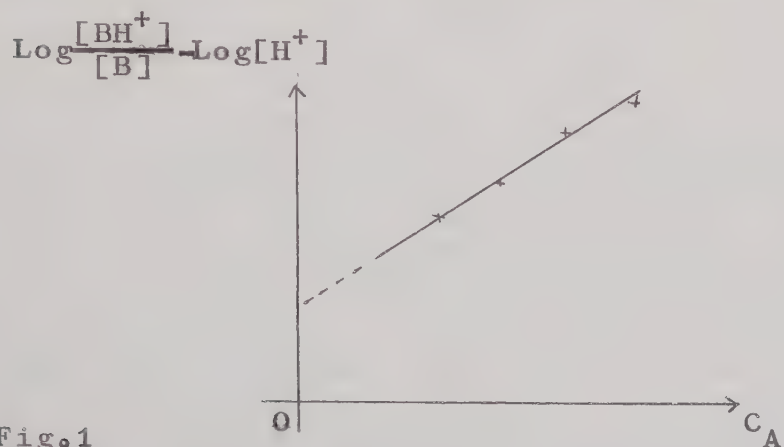


Fig.1

Cependant cette méthode ne permet pas de déterminer le PK_a de bases trop faibles (les valeurs les plus basses déterminées par PAUL et LONG (8) sont : 0,78 pour la diphénylamine 0,99 pour la P.nitroaniline).

HAMMETT (7) utilise alors une deuxième méthode, en employant simultanément dans une même solution acide, deux indicateurs basiques différents B et C. Dans ces conditions l'application de l'équation (3) permet d'écrire :

$$PK_{CH^+} - PK_{BH^+} = \text{Log} \frac{[CH^+]}{[C]} - \text{Log} \frac{[BH^+]}{[B]} - \text{Log} \frac{f_C f_{BH^+}}{f_B f_{CH^+}} \quad (4)$$

L'auteur fait l'hypothèse que les rapports des coefficients d'activité des différentes espèces sont pratiquement identiques, pourvu que les bases B et C soient de structures voisines :

$$\frac{f_B}{f_{BH^+}} \neq \frac{f_C}{f_{CH^+}} \quad (5)$$

La différence des PK peut alors être déterminée expérimentalement,

$$PK_{CH^+} - PK_{BH^+} = \text{Log} \frac{[CH^+]}{[C]} - \text{Log} \frac{[BH^+]}{[B]} \quad (6)$$

et sera d'autant plus précise que les basicités sont voisines.

En procédant de façon analogue pour chacun des couples B - D, D - E, ..., d'une série d'indicateurs de basicité décroissante, la méthode permet d'obtenir de proche en proche tous les PK_a , et par suite d'établir la fonction d'acidité H_o , se référant à un état standard d'énergie libre d'ionisation.

La détermination empirique de la fonction H_o repose sur l'hypothèse de HAMMETT (relation 5).

Il n'y a aucune raison théorique justifiant cette écriture, cependant il existe des vérifications expérimentales.

a/ - La différence $PK_{CH^+} - PK_{BH^+}$ reste constante quel que soit l'acide utilisé.

b/ - La différence $\text{Log} \frac{[CH^+]}{[C]} - \text{Log} \frac{[BH^+]}{[B]}$ reste également constante lorsque la concentration de l'acide fort utilisé varie, ce qui se traduit (fig.2) par le parallélisme des courbes : rapport d'ionisation des indicateurs en fonction de la concentration en acide.

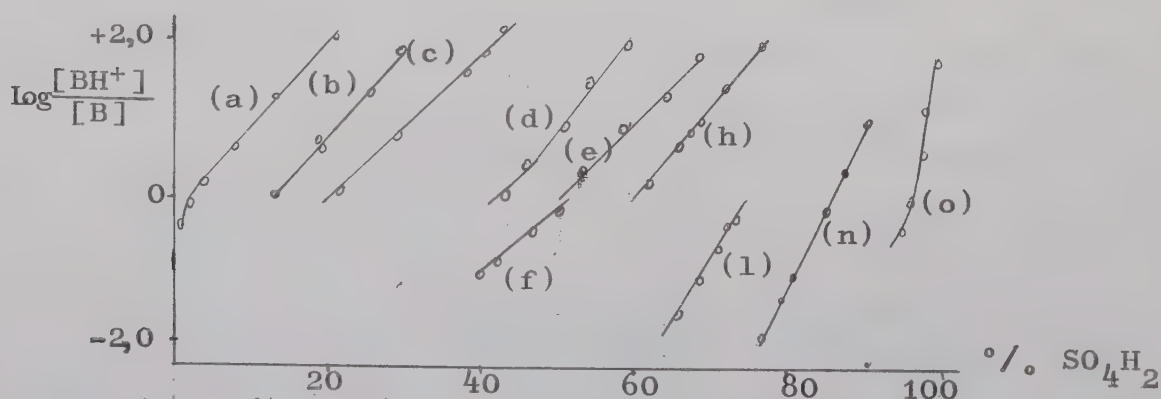


Fig.2 - Logarithme du rapport d'ionisation des indicateurs dans les mélanges eau-acide sulfurique. PAUL et LELONG (8).

(a) p-nitroaniline ; (b) o-nitroaniline ; (c) 4-chloro-2-nitroaniline ; (d) p-nitro-diphénylamine ; (e) 2,4-dichloro-6-nitroaniline ; (f) p-nitroazobenzène
(h) 2,4 dinitroaniline(e) p-benzoylbiphényl
(n) anthraquinone ; (o) 2, 4, 6 trinitroaniline.

La vérification expérimentale de l'hypothèse de HAMMETT constitue une justification de la validité du concept de fonction H_o ; l'échelle d'acidité définie par l'équation $H_o = PK_a + \text{Log} \frac{[B]}{[BH^+]}$ apparaît comme une propriété intrinsèque de la solution étudiée, et est indépendante de la nature des indicateurs basiques choisis.

Les valeurs de H_o initialement obtenues par HAMMETT, ont été réévaluées cependant (PAUL et LONG (8) , BASCOMBE et BELL (9).....).

En effet la validité de l'échelle H_o dépend essentiellement de l'équivalence entre les relations (4) et (6).

Or tous les indicateurs utilisés par HAMMETT et DEYRUP (11) ne permettent pas cette équivalence.

Ces auteurs ont, en effet, utilisé des composés de structures différentes (amides 1°, amines 2°, bases oxygénées..) et présentant des modes de protonation différents. Selon M. J. JORGENSEN et D.R. HARTTER (10), le comportement des coefficients d'activité des molécules dans les solutions fortement concentrées en acide, n'a pas été bien étudié.

Dans ces conditions l'hypothèse de HAMMETT n'est pas tout à fait valable.

En outre, la méthode calorimétrique employée par HAMMETT et DEYRUP n'est pas suffisante pour une bonne détermination des rapports d'ionisation et pour la mise en évidence des effets de solvant. Il en résulte un manque de parallélisme et de non linéarité des courbes d'ionisation. D'où la nécessité de réévaluer la fonction H_o .

JORGENSEN et HARTTER (10) ont sélectionné une série homogène d'indicateurs de structures voisines (anilines primaires) de telle sorte que les coefficients d'activité soient égaux pour deux indicateurs successifs.

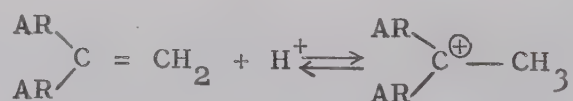
L'emploi de techniques nouvelles (spectrophotométrie) joint à un plus grand nombre de composés, leur ont permis d'établir une échelle de H_o présentant des différences notables avec les valeurs connues, dans les solutions au-dessus de 70% en acide sulfurique. C'est l'échelle que nous avons utilisée pour la détermination de nos PK_a .

De nombreux auteurs ont étendu la validité de la fonction d'acidité H_o à des bases de types très différents comme les anilines, les cétones, les amides, les alcools, les esters aromatiques etc... sans vérifier auparavant si les composés étudiés sont des bases de HAMMETT, c'est-à-dire s'ils vérifient l'équation :

$$H_o = PK + \text{Log} \frac{[B]}{[BH^+]}$$

Le critère expérimental simple consiste à contrôler que la variation logarithmique du rapport d'ionisation en fonction de H_o , conduit à une droite de pente unité.

DENO, JARUZELSKI, SCHRIESHEIM (12) et DENO, GROVES, SAINES (13) ; ont été les premiers à montrer qu'il y avait des exceptions ; les carbinols et les aryl-oléfines dont les équilibres d'ionisation

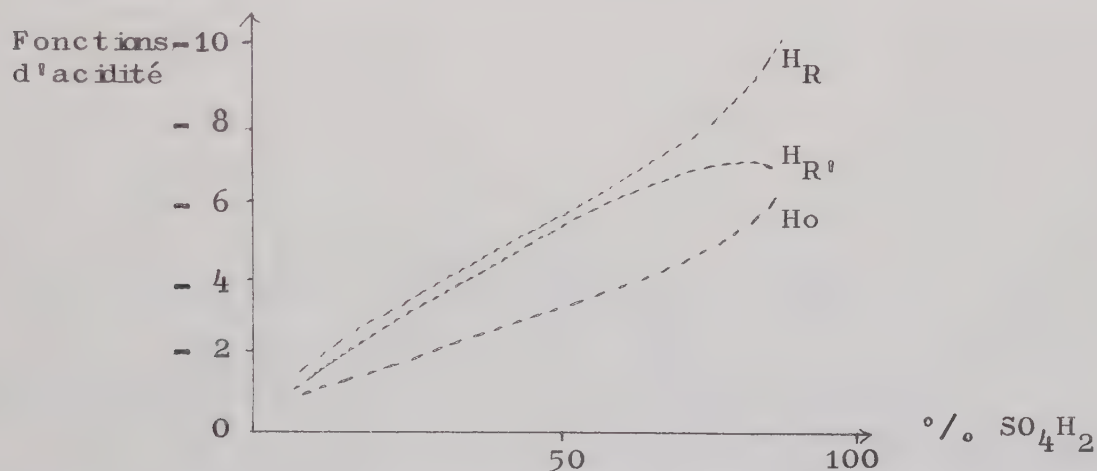


ne suivent pas la fonction H_o , mais obéissent respectivement à d'autres fonctions d'acidité ,

$$H_R = PK_{R^+} + \text{Log} \frac{[RoH]}{[R^+]} \quad \text{ou} \quad H_R = -\text{Log} h_R = -\text{Log} \frac{a_{H^+} f_{RoH}}{a_{H_2O} f_{R^+}}$$

$$\text{et } H'_R = HR - \text{Log} a_{H_2O} = PK_{R^+} + \text{Log} \frac{[oléfine]}{[R^+]}$$

Le graphique (3) ci-dessous montre des divergences considérables entre les fonctions H_o , H_R , H'_R , attribuables au comportement différents des coefficients d'activité des ions carbonions et des ions ammonions ou autres, dérivés des bases de HAMMETT.



Graphique (3) : variations des fonctions d'acidité avec la force acide, des solutions de SO_4H_2 .

Quant aux raisons de la différence de comportement entre les coefficients d'activité, ARNETT (14), signale principalement l'importance de la solvatation des ions carbonions et le mode différent de protonation.

LONG et SCHULZE (15) montrent que les azulènes ne sont pas des bases de HAMMETT (pente = 1,5 pour l'azulène ; pente = 1,6 pour 1-méthylazulène...) et l'attribuent également aux effets du milieu sur les coefficients d'activité.

De nombreux autres groupes de bases s'écartent de la fonction d'acidité H_o : les amines aromatiques tertiaires (16) en raison de leur mode particulier de solvatation (17), les pyrroles (18), les indoles (19) dont la protonation a lieu sur les carbones en α ou β et non plus sur l'azote, les esters aliphatiques, les phénols, les amides, les thioamides...

Cela implique par conséquent deux significations différentes des valeurs de PK dans la littérature. Pour les bases de HAMMETT le PK représente une constante thermodynamique référée à un état standard d'énergie libre d'ionisation.

Pour les autres bases faibles dont les PK_a ont été déterminés au moyen de la fonction H_o , les valeurs obtenues ne sont pas des constantes thermodynamiques. Ce sont des "PK" dans le sens décrit par ARNETT ; ils représentent simplement les valeurs de H_o pour lesquelles ces bases sont à moitié transformées en leurs acides conjugués.

Par suite il est impossible de relier la structure à la valeur du "PK" obtenu.

L'étude réalisée sur les amides nous a paru intéressante à souligner.

Après que STEWARD, CHANG, YATES (20) aient obtenu pour la méta-chlorobenzamide une pente de 0,65 au lieu de 1 unité comme pour les bases de HAMMETT, (déviations attribuables selon STEWART et GRANGER (12) aux effets de solvant), KATRISKY WARING et YATES (22) ont montré qu'il ne s'agissait pas d'un cas isolé.

Bien qu'elles s'ionisent par simple addition de protons ces auteurs établissent par l'étude des pentes
(benzamide : $PK = H_o + 1,45 \log \frac{\text{cation}}{\text{molécule neutre}}$;
p-nitro-benzamide : $PK = H_o + 2,5 \log \frac{\text{cation}}{\text{molécule neutre}}$)
la non application de la fonction d'acidité H_o aux amides que HAMMETT avait initialement incluses dans la liste des composés obéissant à la fonction H_o .

YATES, STEVENS et KATRISKY (23) établissent ensuite une nouvelle fonction d'acidité H_A (10) pouvant traduire le comportement ionique des amides, et basée sur une série homogène d'indicateurs de même structure (série de huit amides primaires convenablement substituées)

$$(10) \quad H_A = -\text{Log} \frac{A_{H^+} \cdot f_A}{f_{AH^+}} = PK_{AH^+} - \text{Log} \frac{[AH^+]}{[A]}$$

La nouvelle fonction H_A est établie par le même procédé utilisé pour la fonction H_o , moyennant les mêmes hypothèses en particulier :

$$\text{Log} \frac{f_{A_i H^+} \cdot f_{A_j}}{f_{A_i} \cdot f_{A_j H^+}} = 0$$

pour deux indicateurs amides voisins A_i et A_j .

Le parallélisme entre les courbes d'ionisation des indicateurs montre que le postulat de HAMMETT sur les coefficients d'activité est valable pour la série d'indicateurs sélectionnés.

La comparaison des fonctions H_A et H_o (fig.4) révèle des grandes différences ; la fonction H_A décroît moins rapidement.

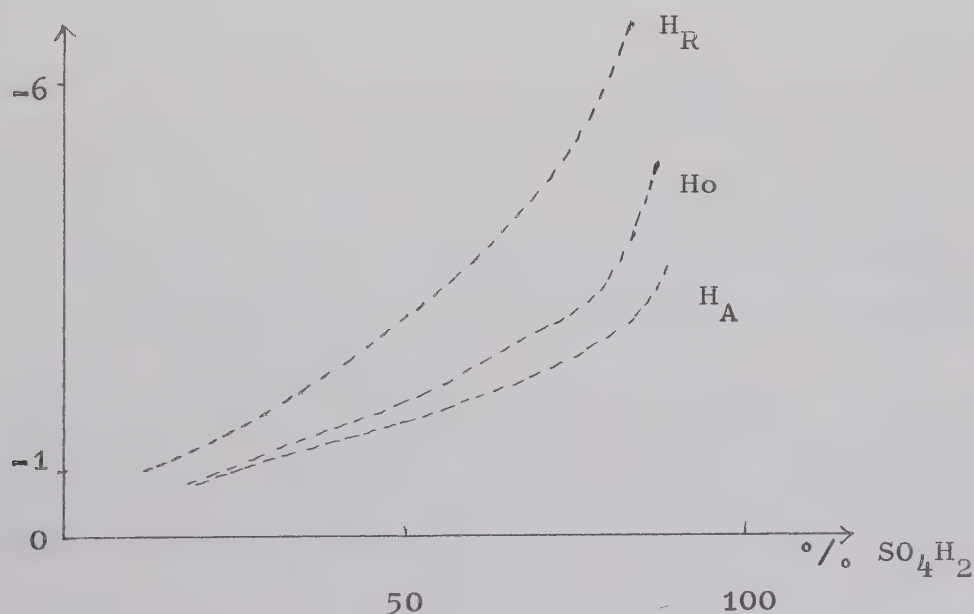


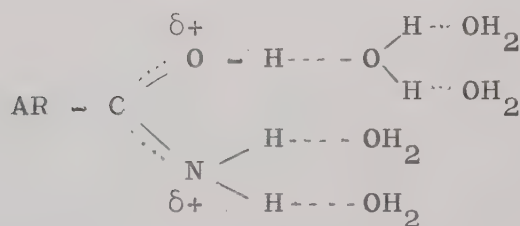
Fig.4

Les raisons de la différence de comportement sont discutées. Les auteurs l'attribuent en particulier à une hydratation plus importante des ions amides que des ions issus des indicateurs de HAMMETT. Le groupement carbonyle peut en effet être hydraté par plusieurs molécules en raison de l'apparition de la charge δ^+ sur l'oxygène (o-protonation).

Le nombre d'hydratation m obtenu à partir de l'équation:

$$m = \frac{d(\text{Log } I + H_{R'})}{d(\text{Log } a_{H_2O})} \quad (I \text{ rapport d'ionisation})$$

montre qu'il est de 5 pour les amides primaires, alors qu'il est égal à 3 pour les amides primaires d'où selon HOMER et MOODIE (24) la structure des amides dans l'acide sulfurique :



cela montre que les fonctions d'acidité du type H_o peuvent dépendre de la structure des indicateurs.

En conclusion, la fonction d'acidité H_o de HAMMETT décrit le comportement ionique des bases faibles dans les solutions aqueuses d'acides forts. Cependant de nombreuses substances ne peuvent pas être considérées comme des bases de HAMMETT. Il est impossible de l'affirmer à priori, seule l'expérience (pente unité) peut le prouver.

Le fait de ne pas suivre la fonction H_o est essentiellement attribué à un comportement des coefficients d'activité différent de ceux des bases de HAMMETT, l'évolution des bases faibles dans les acides forts étant liée à la solvation de

l'acide conjugué et au mode de protonation.

Tous les pyrazoles que nous avons étudiés suivent la fonction H_o de HAMMETT ; les pentes obtenues se situent entre 0,95 et 1,05.

A/ - PRINCIPE DE LA DETERMINATION DES PK_a PAR SPECTROPHOTOMETRIE

La spectrophotométrie U.V. permet d'obtenir par le calcul des coefficients d'extinction moléculaire, le rapport des concentrations $\frac{[BH^+]}{[B]}$.

Ainsi à partir des relations :

$$C = [BH^+] + [B]$$

$$\sum C = \sum_{BH^+} \cdot [BH^+] + \sum_B \cdot [B]$$

exprimant que "l'absorbance" (densité optique) de la solution contenant les 2 espèces, base libre et base protonée, est égale à la somme des absorbances de chacune des espèces.

On peut écrire en multipliant la 1° par $\sum$

$$\sum C = \sum [BH^+] + \sum [B]$$

$$\sum C = \sum_{BH^+} + [BH^+] + \sum_B [B]$$

ce qui entraîne :

$$\frac{[BH^+]}{[B]} = \frac{\sum_B - \sum}{\sum - \sum_{BH^+}}$$

d'où la nouvelle relation :

$$PK = H_o + \text{Log} \frac{\sum_B - \sum}{\sum - \sum_{BH^+}} \quad (7)$$

dans laquelle

$\sum_B$ est le coefficient d'extinction molaire (mole⁻¹.L. cm⁻¹) de la base libre (milieu neutre)

$\sum_{BH^+}$ est le coefficient d'extinction molaire (mole⁻¹.L. cm⁻¹) de la base protonée (milieu acide)

$\sum$ est le coefficient d'extinction molaire (mole⁻¹.L.cm⁻¹) du mélange des 2 formes.

BH^+ et B en équilibre dans des milieux de Ph intermédiaires.

Cette relation est applicable à la condition que les spectres d'absorption de la base et de son acide conjugué présentent des différences significatives de telle manière que l'on obtienne une précision suffisante dans la détermination du rapport : $\frac{\sum B - \sum}{\sum - \sum_{BH^+}}$ de l'équation (7).

Entre ces 2 spectres limites, il suffit alors de réaliser pour une même longueur d'onde une dizaine de mesures correspondant à des stades différents et réguliers de la protonation pour obtenir $\sum$ variable en fonction de H_o ; la protonation de la base s'accompagnant d'un changement notable dans les spectres d'absorption.

La mesure du PK revient donc à la détermination des nombreux coefficients d'extinction moléculaire. Les mesures ont été réalisées de telle manière que la concentration en base reste constante. Chaque opération consiste à prélever à partir de la même solution aqueuse du produit étudié, 5ml dilué ensuite dans 10ml d'acide de concentration croissante.

Par suite on peut simplifier les calculs en n'utilisant que les densités optiques des différentes espèces, d'où la relation définitive :

$$PK = H_o + \text{Log} \frac{DB - D}{D - D_{BH^+}} \quad (8)$$

permettant d'obtenir le PK d'une base par plusieurs méthodes.

-La première (NAVQUI et FERNANDO (25)) consiste à porter graphiquement les valeurs de la densité optique D en fonction de H_o , à une longueur d'onde donnée, se situant de préférence au voisinage du maximum d'absorption, domaine de précision la meilleure, à cause d'une part de la commodité de lecture, d'autre part de la plus grande différence existant entre les densités optiques des différents spectres.

La courbe obtenue (fig.5) présente pour les produits étudiés deux paliers généralement horizontaux correspondant à l'absorption des deux formes limites ; base libre B et base protonée BH^+ , séparés par un point d'inflexion plus ou moins marqué, auquel correspond le PK, valeur de H_o pour laquelle :

$D = \frac{D_B + D_{BH^+}}{2}$ annule le terme logarithmique de l'équation (8).

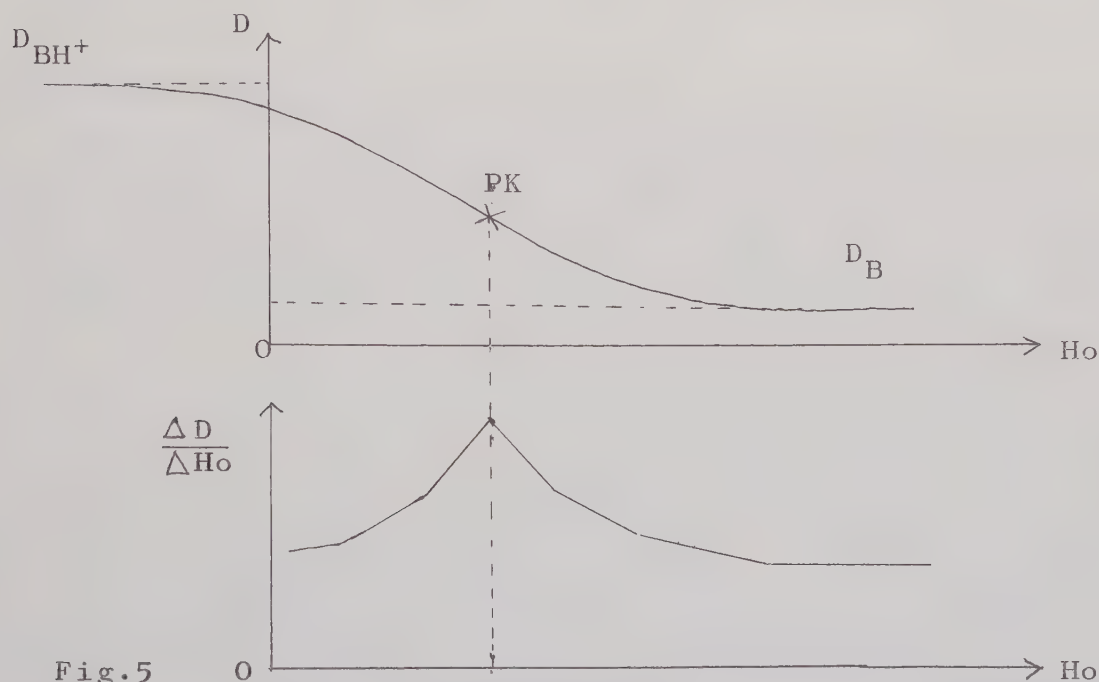


Fig.5

La détermination du PK avec une bonne précision s'obtient en traçant la courbe différentielle $\frac{dD}{dH_o}$ en fonction de H_o dont le maximum correspond au PK_a . Cette détermination est d'autant plus aisée que la netteté du point d'inflexion variable suivant les produits, est plus grande. Les intervalles ΔH_o ont été pris identiques entre eux de manière à simplifier les calculs. Les variations de densités optiques ΔD leur correspondant ont été affectées au milieu m_I de ces intervalles.

Les PK sont obtenus avec une indétermination variable suivant le type de composé étudié.

Ainsi pour le méthyl 3 paranitrophényl-1 pyrazole l'écart entre 3 mesures distinctes est de $\pm 0,03$ unité de PK ; par contre pour le triméthyl 3,4,5 dinitrophényl-1 pyrazole, l'écart est plus important : $\pm 0,09$.

La différence provient essentiellement de la netteté du point d'inflexion et de la stabilité des solutions.

En principe il n'est pas nécessaire de connaître les absorptions spécifiques D_{BH^+} et D_B des entités B et BH^+ .

En fait leur détermination est indispensable si l'on veut vérifier que la base étudiée se comporte comme une base de HAMMETT.

Les points de chacun des deux paliers sont obtenus en proche en faisant varier l'acidité du milieu jusqu'à ce que les densités optiques obtenues ne présentent plus de différences entre elles excédant 1 % . Lorsqu'il en est ainsi, cela démontre que les effets de solvant sur les produits étudiés sont nuls.

On peut alors considérer que les paliers correspondent à des espèces pures isolées permettant ainsi d'atteindre D_B et D_{BH^+} . Cependant la détermination directe de D_{BH^+} peut parfois présenter des difficultés signalées par certains auteurs (25), du fait de la polymérisation ou de la détérioration des bases dans les solutions d'acides très concentrés. Il apparaît alors des altérations des densités optiques avec le temps.

En l'absence de telles difficultés un palier rigoureusement horizontal dans des domaines d'acidité très élevée n'est cependant obtenu qu'après avoir corrigé les erreurs de concentration en acide, et par suite les erreurs de H_0 , introduite par les contractions de volume qui apparaissent après standardisation à une même température de 20°. Le mode opératoire, consistant à diluer 5 ml de B dans 10 ml d'acide, les contractions de volume sont sensibles dans les solutions concentrées en acide, d'où la nécessité de compléter à 15ml à la température choisie.

En outre il faut tenir compte des effets de solvant éventuels.

Ces effets sont apparents dans le cas des amides (KATRISKY (26)), et deviennent beaucoup plus importants dans le cas de l'acétophénone (27) ainsi que le prouve l'absence de point isobestique.

Il en résulte une indétermination importante sur la valeur de la densité optique D_{BH^+} de l'espèce pure BH^+ conduisant à des erreurs de détermination du PK_a par application de la relation (8).

HAMMETT (27) a montré cependant qu'il était possible de compenser les effets de solvant, en prenant comme point isobestique le point de rencontre de deux courbes judicieusement choisies, et en déplaçant latéralement toutes les autres courbes de manière à les faire passer par ce point.

En ce qui concerne les pyrazoles étudiés, nous avons constaté des effets de solvant importants pour le nitro-4 pyrazole et le méthyl-3 (5) nitro-4 pyrazole, se traduisant par l'absence de point isobestique.

Nous avons obtenu la valeur exacte de D_{BH^+} en utilisant la méthode de MARONI (28) (cf. page 37).

Ainsi pour le méthyl-3 (5) nitro-4 pyrazole,

$$D_{BH^+} \text{ (mesurée)} = 0,14$$

$$D_{BH^+} \text{ (calculée)} = 0,21,$$

valeur que l'on retrouve d'ailleurs en effectuant le déplacement proposé par HAMMETT.

Excepté les 2 cas cités, les effets de solvants sont nuls pour la grande majorité des composés étudiés, et suffisamment faibles pour les autres, pour nous permettre de considérer comme négligeable l'erreur sur D_{BH^+} .

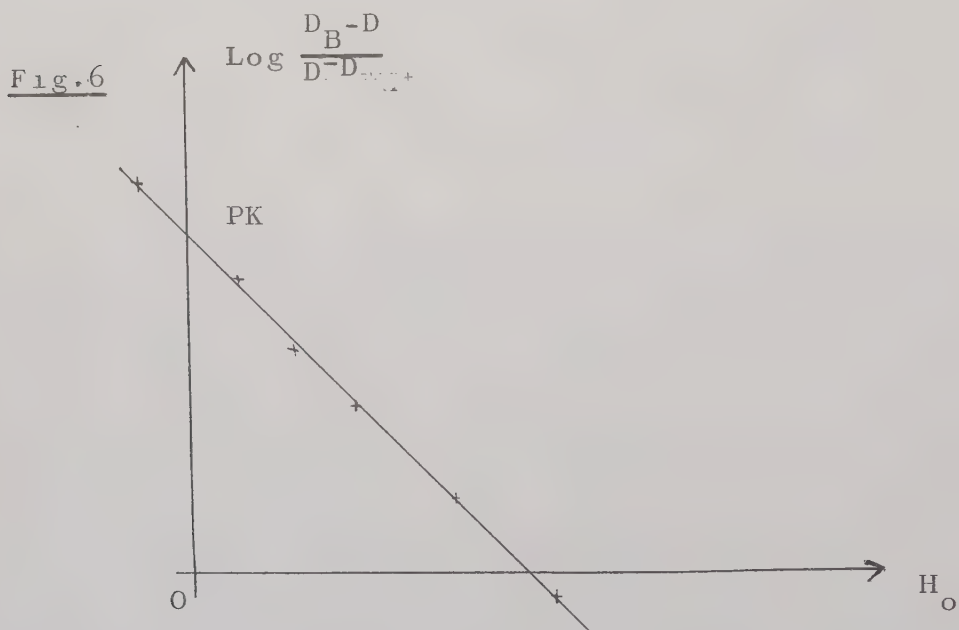
(Présence de points isobestiques, obtention de paliers horizontaux, vérification que les bases étudiées sont des bases de HAMMETT.)

(Exemples d'application cf. pages 41, 42...)

La deuxième méthode qui permet en même temps de vérifier si le produit étudié est une base de HAMMETT consiste à porter graphiquement les valeurs de

$$\text{Log} \frac{D_B - D}{D - D_{BH^+}}$$

en fonction de H_0 (fig.6). La précision est meilleure bien qu'elle ne soit qu'une variante de la 1ère méthode, en ce sens qu'elle utilise de façon différente les mêmes résultats expérimentaux.



L'ordonnée à l'origine de la droite ainsi obtenue donne le PK avec une précision de 0,04 unité de PK. Cette méthode bien que plus laborieuse s'avère préférable à la première, car elle permet en outre de contrôler si les bases étudiées se comportent bien comme des bases de HAMMETT ; la pente devant être égale à l'unité ainsi que l'indique l'équation générale :

$$PK = H_0 + \text{Log} \frac{D_B - D}{D - D_{BH^+}}$$

Cette méthode nécessite obligatoirement la connaissance de D_{BH^+} dont la détermination directe, nous l'avons vu, peut parfois présenter des difficultés.

On peut néanmoins obtenir D_{BH^+} par le mode proposé par MARONI et CALMON (28).

A partir de $H_o = \text{colog } h_o$ la relation

$$H_o = PK_{BH^+} - \text{Log} \frac{\sum_B - \sum}{\sum - \sum_{BH^+}}$$

peut s'écrire :

$$K_{BH^+} = h_o \frac{\sum - \sum_{BH^+}}{\sum_B - \sum}$$

$$\text{Par suite : } \sum = \sum_{BH^+} + K_{BH^+} \frac{\sum_B - \sum}{h_o}$$

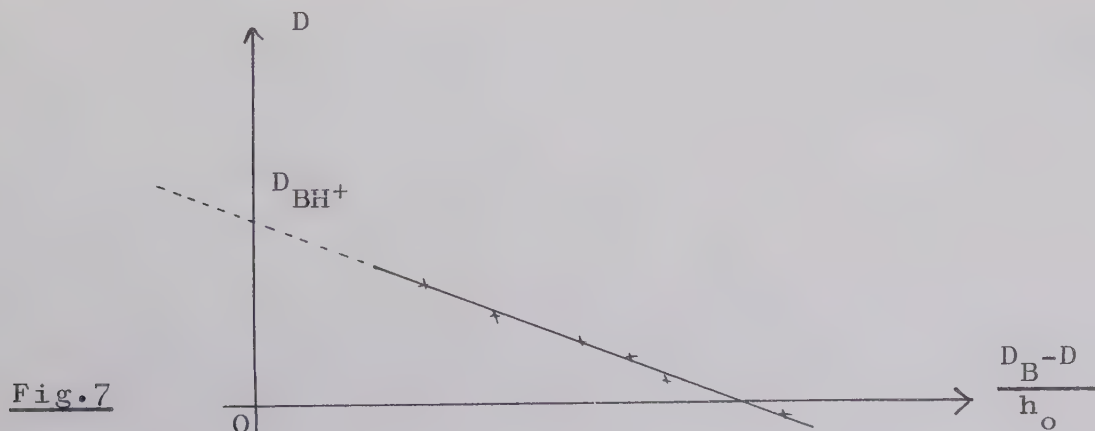
ou en utilisant les densités optiques :

$$D = D_{BH^+} + K_{BH^+} \frac{D_B - D}{h_o}$$

Cette relation montre en portant en abscisse $\frac{D_B - D}{h_o}$ et en ordonnée D , une variation linéaire, dont l'extrapolation fournit la valeur cherchée D_{BH^+} , et dont la pente est théoriquement égale à la constante d'acidité K_{BH^+} (fig.7).

L'expérience prouve cependant que K_{BH^+} est souvent obtenu avec une précision moins bonne que précédemment.

Il est en effet plus facile d'apprécier une intersection de droites (fig.6) qu'une pente.



L'intérêt de cette technique réside enfin dans le fait de pouvoir confronter D_{BH^+} avec la valeur obtenue par mesure directe dans des solutions concentrées en acide.

En résumé, le choix de cette deuxième méthode semble plus indiqué, car elle permet d'une part de déterminer des PK_a (avec une bien meilleure précision) lorsqu'il y a introduction d'erreurs pouvant provenir d'effets de solvant ou autres, et d'autre part de vérifier si les bases étudiées se comportent comme des bases de HAMMETT.

B - MODE OPERATOIRE :

Les produits étudiés sont convenablement dissous, soit à chaud, soit à froid dans l'eau purifiée au moyen de résines. La solution mère à partir de laquelle sont effectuées les prises d'essais présente une concentration telle que l'absorption soit mesurable avec une bonne précision.

La concentration est variable suivant les produits.

$c = 2,8.10^{-4}$ M pour le phényl-1 pyrazole,
 $c = 15,7.10^{-4}$ M pour le chloro-3 (5) pyrazole,
 $c = 3,6.10^{-4}$ M pour le diméthyl-3 (5) nitro-4 pyrazole,
 $c = 2.10^{-5}$ M pour le méthyl-4 - DNP -1 pyrazole etc...

Les prises d'essais de 5 millilitres à 20° obtenues avec des pipettes précision "AFNOR" sont mélangées à des mêmes quantités d'acide sulfurique (10 ml) de H_0 variable, de manière à conserver toujours la même concentration en pyrazole.

Les cuves en quartz utilisées sont des cuves étalons de même épaisseur (1cm) et de mêmes propriétés optiques.

Nous avons pris soin de faire varier la concentration en acide de la cuve témoin, de telle sorte que les deux cuves présentent simultanément la même valeur de H_0 à chaque mesure.

Les cuves thermostatisées nous ont permis de réaliser les mesures à 20°.

Dans l'eau, le domaine d'absorption des substances étudiées se situe approximativement aux longueurs d'ondes suivantes :

$$\begin{aligned}\lambda &= 220_{\text{m}\mu} - 230_{\text{m}\mu} \text{ pour les pyrazoles NH et N-alkyles} \\ &= 245_{\text{m}\mu} - 255_{\text{m}\mu} \text{ pour les N - phénylpyrazoles} \\ &= 275_{\text{m}\mu} - 285_{\text{m}\mu} \text{ pour les nitropyrazoles} \\ &= 300_{\text{m}\mu} - 340_{\text{m}\mu} \text{ pour les N - arylpyrazoles.}\end{aligned}$$

Les maximums d'absorptions varient avec l'acidité.

De façon générale, la variation $\Delta\lambda$ est faible pour les pyrazoles NH et N-alkyles : $6_{\text{m}\mu} \leq \Delta\lambda \leq 15_{\text{m}\mu}$.

Elle devient plus importante pour tous les autres produits, en particulier les N-arylpyrazoles : $\Delta\lambda > 40_{\text{m}\mu}$

Les pointés des valeurs sont faits par rapport à la ligne de base obtenue, et à une même longueur d'onde.

L'enregistrement des spectres d'absorption est réalisé plusieurs fois de suite, à des intervalles de temps égaux, de façon à contrôler la stabilité des solutions avec le temps. Dans le cas d'une variation, l'extrapolation au temps zéro aurait été nécessaire pour obtenir les valeurs réelles des densités optiques.

Les composés, terciobutyl-3 PNPP*, terciobutyl-3 DNPP**, phényl-3 DNPP, éthyl-3 TNPP*** évoluent rapidement avec le temps.

* paranitrophényl-1 pyrazoline
** dinitrophényl-1 pyrazoline
*** trinitrophényl-1 pyrazoline.

Excepté les cas cités, nous avons toujours constaté que les solutions présentent la même absorption à une longueur d'onde donnée, à des temps différents.

Les mesures ont été réalisées plusieurs fois, de manière à obtenir des résultats reproductibles indépendamment de la concentration utilisée.

La précision de la méthode est évidemment liée à l'importance de la différence $D_{BH^+} - D_B$ (éq.8). L'expérience montre que les valeurs de PK ne sont reproductibles à $\pm 0,05$ près que pour des différences supérieures à 0,3.

De tous les composés étudiés, seuls les dinitro - 2',4' phényl-1 pyrazoles substitués en 5 par les groupes éthyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopenthyl, cyclohexyl, présentent des différences $D_{BH^+} - D_B$ nettement inférieures à 0,3. D'où impossibilité d'obtenir les PK_a de ces composés malgré tout l'intérêt qu'ils présentent.

C - EXEMPLES D'APPLICATION :

1/ Méthyl 3(5)bromo 5(3)pyrazole.

L'ensemble des spectres d'absorption réalisés selon le mode opératoire indiqué, permet de tracer la courbe $D=f(H_0)$ (fig.8) à partir de laquelle nous avons dressé le tableau de valeurs (tableau 2) permettant d'obtenir la courbe différentielle (fig.9) dont le maximum fournit la valeur cherchée : $PK = 0,50$.

Le PK peut être d'ailleurs lu directement sur la courbe 8 en déterminant l'abscisse correspondant à la valeur de la densité optique :

$$D = \frac{D_B + D_{BH^+}}{2} = \frac{1,26 + 0,60}{2} = 0,93$$

qui annule approximativement le terme logarithmique.

La lecture donne $PK = 0,48$. $\lambda = 224 \text{ m}\mu$

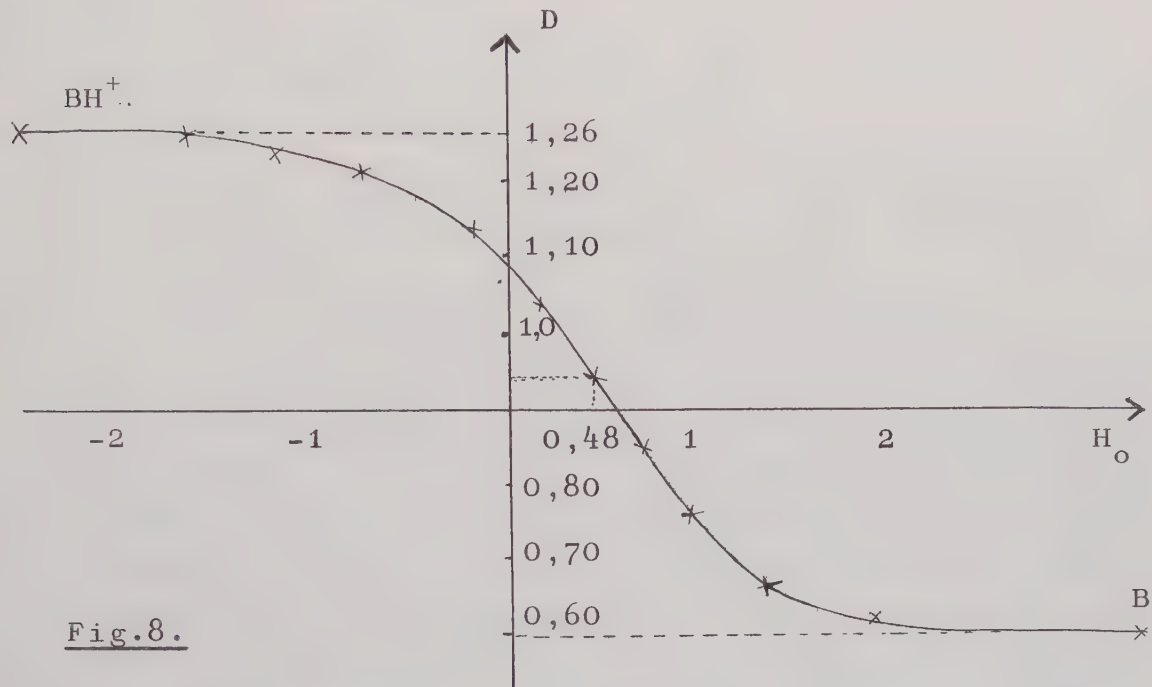


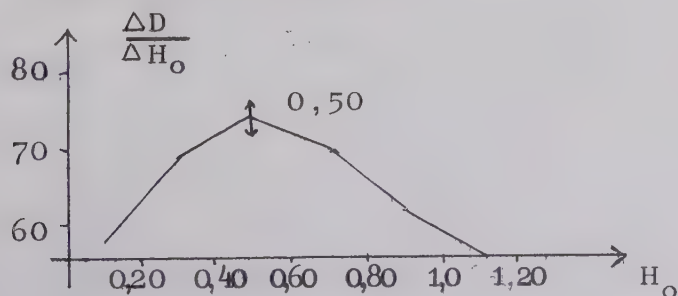
Fig.8.

Tableau 2.

D	1,130	1,085	1,028	0,96	0,886	0,816	0,755	0,700
H _o	-0,20	0	0,20	0,40	0,60	0,80	1,00	1,20
$\frac{\Delta D}{\Delta H_o} \cdot 10^3$	$\frac{45}{0,20}$	$\frac{57}{0,20}$	$\frac{68}{0,20}$	$\frac{74}{0,20}$	$\frac{70}{0,20}$	$\frac{61}{0,20}$	$\frac{55}{0,20}$	
m _I	-0,10	0,10	0,30	0,50	0,70	0,90	1,10	

m_I = valeur du milieu de l'intervalle H_o pour lequel l'accroissement $\frac{\Delta D}{\Delta H_o}$ est affecté.

Fig.9 : Courbe différentielle.



Nous avons en outre vérifié que la base étudiée se comporte comme une base de HAMMETT. Nous avons déjà vu (page 26) qu'il en est ainsi lorsque la variation logarithmique du rapport d'ionisation $\frac{B_{H^+}}{B}$ en fonction de H_o conduit à une droite de pente unité.

La pente de la droite (cf.fig.10) obtenue en portant H_o en fonction de $\text{Log} \frac{D_B - D}{D - D_{BH^+}}$ est en effet voisine de

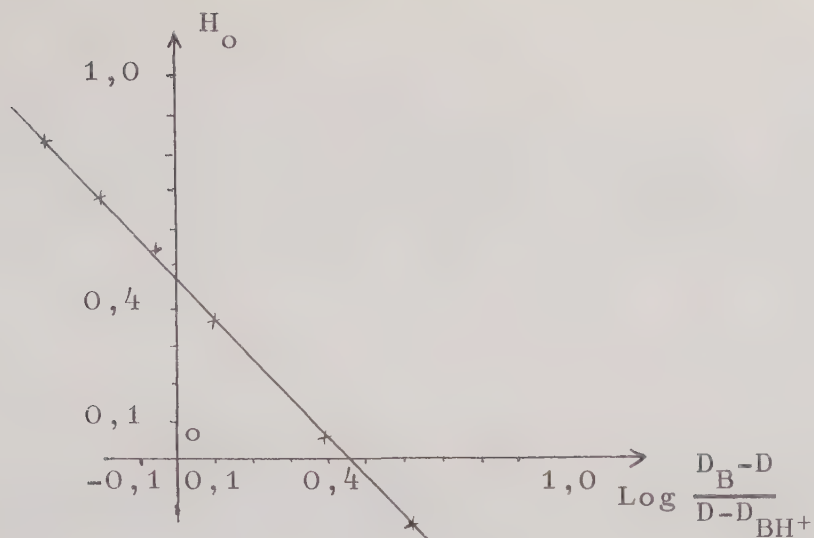
l'unité : $\text{tg}\alpha = 1,02$.

Son intersection avec l'axe des H_o donne un PK de 0,45.

Tableau 3.

H_o	D	$\frac{D_B - D}{D - D_{BH^+}}$	$\text{Log} \frac{D_B - D}{D - D_{BH^+}}$
-0,48	1,75	$\frac{0,60 - 1,175}{1,175 - 1,26} = 6,30$	0,83
-0,18	1,13	$\frac{0,60 - 1,13}{1,13 - 1,26} = 1,06$	0,61
+0,05	1,07	$\frac{0,60 - 1,07}{1,05 - 1,26} = 2,47$	0,39
+0,37	0,97	$\frac{0,60 - 0,97}{0,97 - 1,26} = 1,27$	0,105
+0,54	0,91	$\frac{0,60 - 0,91}{0,91 - 1,26} = 0,89$	-0,05
+0,68	0,86	$\frac{0,60 - 0,86}{0,86 - 1,26} = 0,65$	-0,19
+0,82	0,81	$\frac{0,60 - 0,81}{0,81 - 1,26} = 0,47$	-0,33

Fig.10



2/ Diméthyl 3,5 - Iodo 4 - Pyrazole.

Il nous a semblé utile de citer cet exemple, parce qu'il montre que la méthode est applicable aux produits iodés généralement instables en milieu acide, et surtout parce qu'il permet de recouper le résultat obtenu par potentiométrie. L'ensemble des spectres (fig.11) présente une modification importante de l'absorption dans le domaine d'acidité étudié.

Les valeurs limites de la densité optique sont :

$$D_B = 0,37 \quad \text{à } \lambda = 241 \text{ mm.}$$

$$D_{BH^+} = 1,02$$

et correspondent aux paliers horizontaux de la courbe $D = f(H_o)$ (fig.12).

Fig.11.

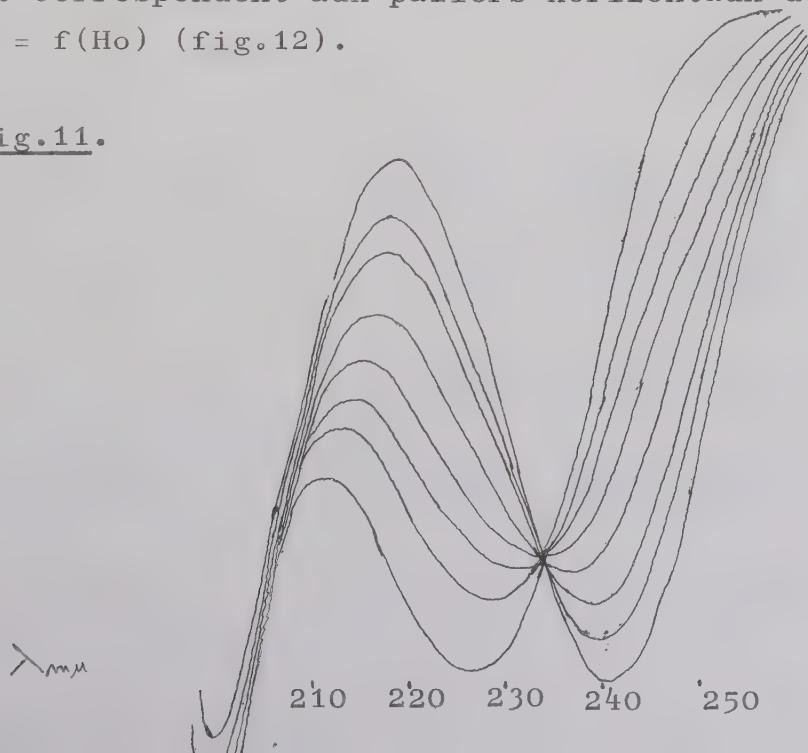
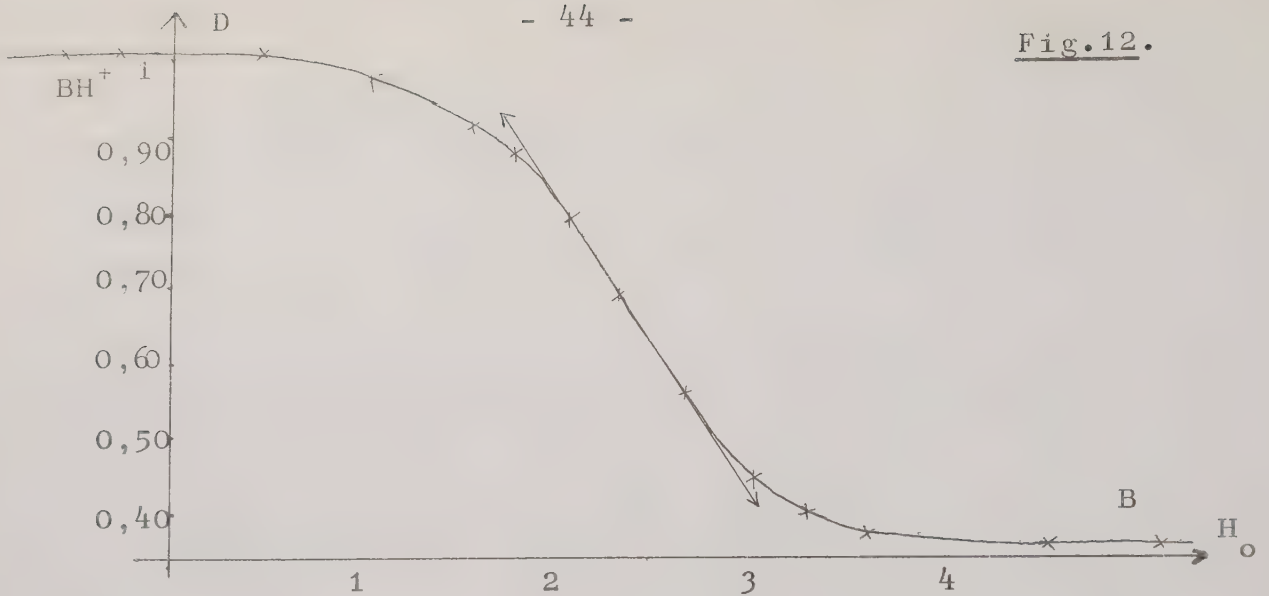


Fig.12.



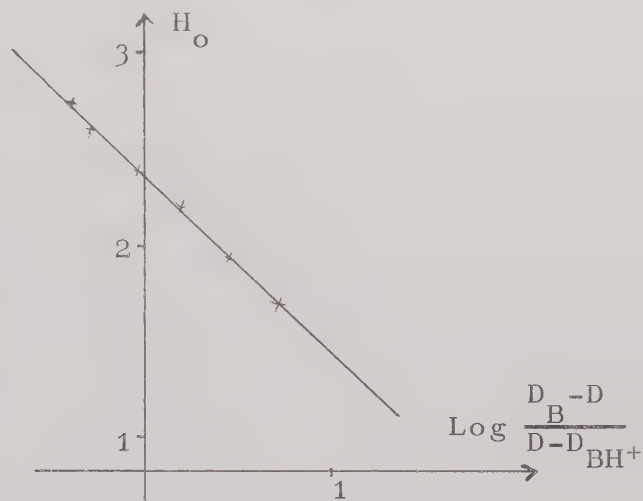
Pour dresser le tableau 4 permettant d'obtenir $\text{Log} \frac{D_B - D}{D - D_{BH^+}}$ nous avons utilisé des valeurs de H_0 et D régulièrement espacées, ne correspondant pas nécessairement aux valeurs expérimentales de la fig.12, et se situant de préférence au voisinage du pont d'inflexion où la précision est en plus grande.

Tableau 4.

H_0	D	$\frac{D_B - D}{D - D_{BH^+}}$	$\text{Log} \frac{D_B - D}{D - D_{BH^+}}$
1,68	0,90	$\frac{0,37 - 0,90}{0,90 - 1,01} = \frac{53}{11}$	0,685
1,95	0,84	$\frac{0,37 - 0,84}{0,84 - 1,01} = \frac{47}{17}$	0,44
2,20	0,75	$\frac{0,37 - 0,75}{0,75 - 1,01} = \frac{38}{26}$	0,163
2,42	0,67	$\frac{0,37 - 0,67}{0,67 - 1,01} = \frac{30}{34}$	-0,05
2,60	0,60	$\frac{0,37 - 0,60}{0,60 - 1,01} = \frac{23}{41}$	-0,30
2,74	0,55	$\frac{0,37 - 0,55}{0,55 - 1,01} = \frac{18}{46}$	-0,41
3,0	0,47	$\frac{0,37 - 0,47}{0,47 - 1,01} = \frac{10}{54}$	-0,73

La pente de la droite d'équation $H_o = PK_a + \text{Log} \frac{D_B - D}{D - D_{BH^+}}$ est $\text{tg} \alpha = \frac{25}{24} = 1,04$ (fig.13). Son intersection avec l'axe des ordonnées donne un PK égal à $2,36 \pm 0,05$, valeur qui recoupe parfaitement celle obtenue par potentiométrie ($PK=2,36$; page 17).

Fig.13.



3/ N- Terciobutyl pyrazole.

Cet exemple a déjà été traité par la méthode potentiométrique.

$PK = 1,95 \pm 0,08$ (page 18).

Par spectrophotométrie la droite d'équation $H_o = PK_a + \text{Log} \frac{D_B - D}{D - D_{BH^+}}$ obtenue comme précédemment donne un PK de $2,00 \pm 0,05$.

Les pointés des densités optiques D ont été réalisés à $\lambda = 221 \text{ m}\mu$.

Les valeurs correspondant aux paliers horizontaux de la courbe $D = f(H_o)$ sont :

$$D_{BH^+} = 1,06$$

$$D_B = 0,66.$$

4/ Méthyl - 4 DNP Pyrazole.

Courbe $D = f(H_o)$: Les pointés des valeurs de D ont été faits à $\lambda = 320 \text{ m}\mu$ correspondant au maximum d'absorption de la base libre.

Les valeurs limites des densités optiques sont :

$$\begin{aligned} D_B &= 0,89 \\ D_{BH^+} &= 0,33 \end{aligned}$$

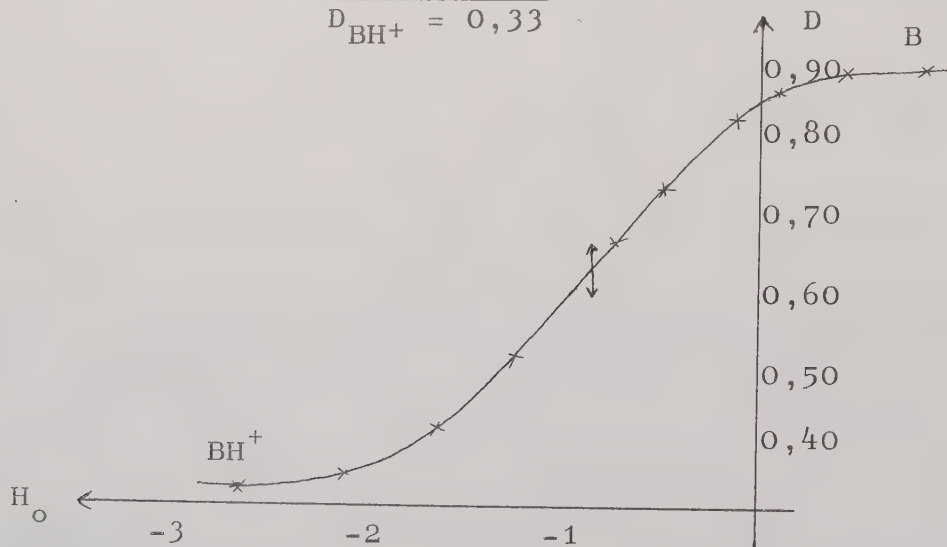
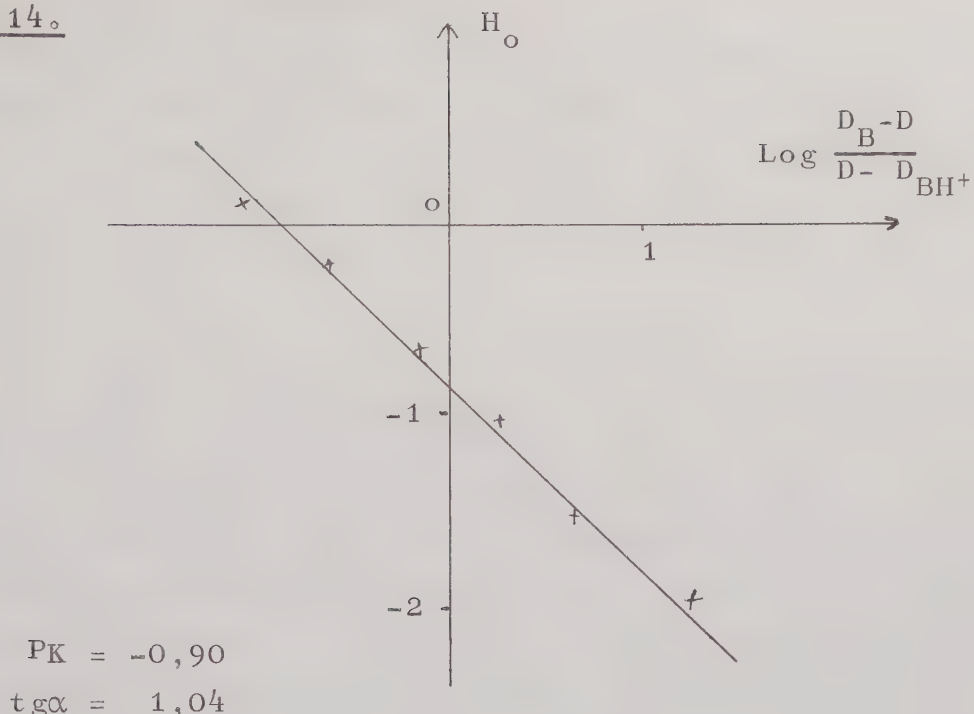


Tableau 5

H_o	D	$\frac{D_B - D}{D - D_{BH^+}}$	$\text{Log} \frac{D_B - D}{D - D_{BH^+}}$
-2,0	0,36	$\frac{0,89 - 0,36}{0,36 - 0,33} = 17,7$	1,25
-1,56	0,43	$\frac{0,89 - 0,43}{0,43 - 0,33} = 4,6$	0,66
-1,12	0,56	$\frac{0,89 - 0,56}{0,56 - 0,33} = 1,87$	0,27
-0,76	0,66	$\frac{0,89 - 0,66}{0,66 - 0,33} = 0,695$	-0,16
-0,28	0,79	$\frac{0,89 - 0,79}{0,79 - 0,33} = 0,219$	-0,66
0,04	0,83	$\frac{0,89 - 0,83}{0,83 - 0,33} = 0,077$	-1,11

Fig. 14.



A côté des deux méthodes graphiques précédentes, il existe une troisième méthode décrite par HALEVI et NUSSIM (29), qui tout en procédant de la même formule générale

$PK = H_o + \text{Log} \frac{D_B - D}{D - D_{BH^+}}$ (8) n'est applicable qu'à la condition que l'absorption spécifique D_{BH^+} de l'entité BH^+ soit négligeable à une longueur d'onde donnée, l'entité B devant néanmoins, présenter une forte absorption.

Dans ces conditions l'équation précédente (8) s'écrit après simplification

$$PK = H_o + \text{Log} \frac{D_B - D}{D}$$

A partir d'une solution de H_o bien déterminée, on mesure expérimentalement la densité optique D du mélange des 2 entités en présence.

Quant à la détermination de D_B , il suffit de diluer n fois la solution initiale de manière à déplacer l'équilibre $BH^+ + OH_2 \rightleftharpoons B + OH_3^+$ dans le sens de la disparition de la forme BH^+ . Dans ces conditions la forme basique B existe pratiquement seule. Dès lors, la densité optique D_B est n fois la densité optique de l'échantillon dilué. (En général une dilution quadruple est largement suffisante). En pratique, il est préférable d'utiliser les valeurs de H_0 proches du PK cherché à $\pm 0,5$ unité, de telle sorte que le terme logarithmique n'ait qu'une faible incidence sur la valeur de H_0 choisie. (Le H_0 idéal est celui pour lequel le spectre d'absorption correspondant à la solution diluée 2 fois vient se confondre avec le spectre d'absorption de la solution initiale, ce qui entraîne $\text{Log } \frac{D_B - D}{D} = 0$, et par suite $PK = H_0$). D'où la nécessité de faire quelques essais préliminaires, permettant de situer l'ordre de grandeur du PK cherché, en tenant compte des PK de produits voisins et des effets des substituants usuels. Comme les méthodes spectrophotométriques précédentes, elle est rapide car elle ne nécessite pas de pesées. Les PK ainsi obtenus présentent une indétermination de $\pm 0,03$ unité pour des valeurs de PK pouvant aller de -11,00 à + 3,00 limite supérieure de la fonction d'acidité H_0 réévaluée par BASCOMBE et BELL (9).

La condition restrictive imposée au départ ($D_{BH^+} = 0$) rend cependant la méthode inapplicable aux N-arylpirazoles. Les sommets des paranitro, dinitro 2,4, et trinitro 2,4,6 phényl 1 pyrazoles se situent à des longueurs d'ondes pour lesquelles subsiste une absorption résiduelle, même lorsque toute la base est sous forme BH^+ , d'où impossibilité d'écrire $D_{BH^+} = 0$.

Par contre les N-aryl-pyrazolines répondent à cette condition.

Exemples d'application

1/ Dinitro-aniline.2,4

C'est le produit étalon que nous avons choisi pour éprouver la méthode.

Après dissolution dans l'eau distillée à chaud, 5cc de la solution ainsi obtenue ont été ajoutés à 10cm³ d'une solution d'acide sulfurique RP. 29,5N.

Après la correction due à la contraction de volume lors de la standardisation à 20°, H₀ est égal à -4,82. La cuve solvant ne contient que de l'acide dont le H₀ est également -4,82.

Soit C le spectre d'absorption obtenu, et D la densité optique à une longueur d'onde choisie, $\frac{C}{2}$, $\frac{C}{4}$, $\frac{C}{8}$;

Les spectres d'absorption correspondants aux différentes dilutions avec de l'eau à partir de la solution mère, en ayant soin de réaliser les mêmes H₀ correspondants dans la cuve solvant. Le faisceau de courbes progressivement étalées permet les lectures et calculs suivants :

Tableau 6.

	C et $\frac{C}{2}$	C et $\frac{C}{4}$	C et $\frac{C}{4}$	C et $\frac{C}{8}$
$\lambda_{m\mu}$	410	410	400	410
H ₀	-4,82	-4,82	-4,82	-4,82
D	0,53	0,53	0,59	0,53
$D \frac{C}{n} \begin{bmatrix} n=2 \\ =4 \\ =8 \end{bmatrix}$	0,76	0,395	0,45	0,21
$D_B = n D \frac{C}{n}$	1,52	1,58	1,80	1,68
$\frac{D_B - D}{D}$	$\frac{99}{53}$	$\frac{105}{53}$	$\frac{121}{59}$	$\frac{115}{53}$
$\text{Log } \frac{D_B - D}{D}$	0,27	0,30	0,31	0,33
$\text{PK} = \text{H}_0 + \text{Log } \frac{D_B - D}{D}$	-4,55	-4,52	-4,51	-4,49
Résultat : PK = -4,52 ± 0,03 PK = -4,53 PAUL et LONG (30) PK = -4,56 HALEVI et NUSSIM (29)				

2/ Méthyl 3 paranitro Phényl-1 pyrazoline.

Après dissolution du produit à chaud nous avons choisi la concentration C permettant une absorption convenable D. La fonction d'acidité de HAMMETT correspondante étant $H_o = -2,04$. Nous avons utilisé les dilutions doubles et quadruples. Les pointés ont été réalisés à deux longueurs d'ondes différentes.

$$\lambda_{\max} = 434 \text{ m}\mu \quad \text{et} \quad \lambda = 470 \text{ m}\mu$$

Les résultats concordent parfaitement comme on pouvait s'y attendre.

Tableau 7.

	C et $\frac{C}{2}$	C et $\frac{C}{4}$	C et $\frac{C}{4}$
$\lambda \text{ m}\mu$	434	434	470
H_o	-2,04	-2,04	-2,04
D	0,60	0,60	0,41
$D \frac{C}{n} \left[\begin{matrix} n=2 \\ -4 \end{matrix} \right]$	0,59	0,31	0,20
$D_B = nD \frac{C}{n}$	1,18	1,24	0,80
$\frac{D_B - D}{D}$	$\frac{58}{60}$	$\frac{64}{60}$	$\frac{39}{41}$
$\text{Log} \frac{D_B - D}{D}$	-0,01	0,03	-0,02
$PK = H_o + \text{Log} \frac{D_B - D}{D}$	-2,05	-2,01	-2,06
<u>Résultat :</u> $PK_a = -2,04 \pm 0,03$			

Vérification que la Méthyl-3 PNPP est une base de HAMMETT :
(Tableau 8, Figure 15).

En faisant varier la concentration en acide des solutions, nous avons obtenu comme d'habitude, l'ensemble des spectres d'absorption, permettant de tracer la courbe $D=f(H_o)$.

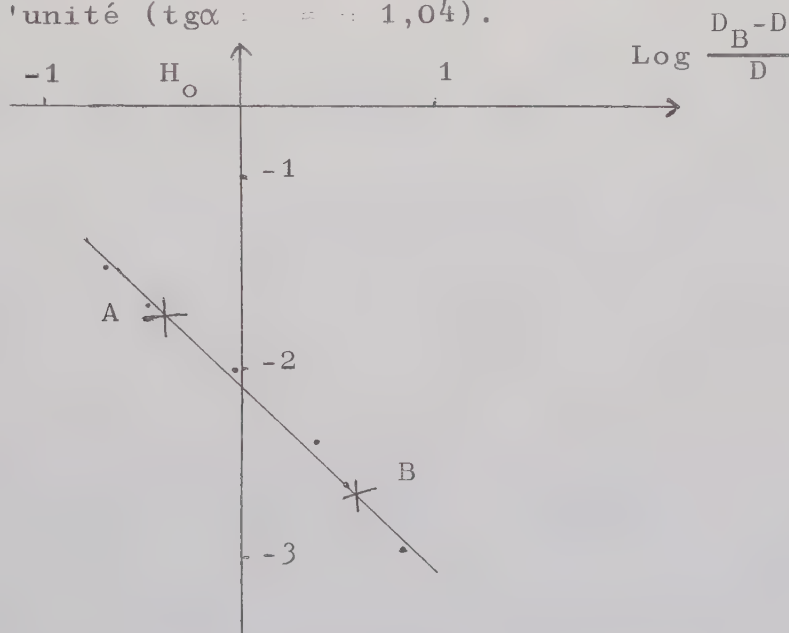
Nous avons pu constater la présence d'un point isobestique et la disparition du maximum d'absorption correspondant à l'espèce pure BH^+ , obtenue dans l'acide sulfurique à 95%.

La densité optique correspondant à l'entité B est $D_B = 1,34$ à $\lambda_{\max} = 434 \text{ m}\mu$.

Tableau 8.

H_o	D	$\frac{D_B - D}{D}$	$\text{Log } \frac{D_B - D}{D}$
-3,00	0,18	$\frac{1,34 - 0,18}{0,18} = 6,45$	0,81
-2,64	0,31	$\frac{1,34 - 0,31}{0,31} = 3,33$	0,52
-2,40	0,40	$\frac{1,34 - 0,40}{0,40} = 2,35$	0,38
-2,00	0,71	$\frac{1,34 - 0,71}{0,71} = 0,84$	-0,05
-1,68	1,02	$\frac{1,34 - 1,02}{1,02} = 0,316$	-0,50
-1,48	1,13	$\frac{1,34 - 1,13}{1,13} = 0,186$	-0,73

Fig.15 : En portant sur les axes H_o en fonction de $\text{Log } \frac{D_B - D}{D}$ la droite obtenue d'équation $H_o = PK_a + \text{Log } \frac{D_B - D}{D}$ a une pente voisine de l'unité ($\text{tg}\alpha = 1,04$).



La méthode des barycentres, fournit les points A Et B.

$$\begin{array}{ll}
 \text{A} & X = \frac{-3,00 - 2,64 - 2,40}{3} = -2,68 \\
 & Y = \frac{0,81 + 0,52 + 0,38}{3} = 0,57 \\
 \text{B} & X = \frac{-2,00 - 1,68 - 1,48}{3} = -1,72 \\
 & Y = \frac{-0,05 - 0,50 - 0,73}{3} = -0,43
 \end{array}$$

La pente de la droite AB est alors :

$$\text{tg}\alpha = \frac{0,57 - (-0,43)}{-2,68 - (-1,72)} = \frac{1,00}{-0,96} = -1,04$$

3/ Ethyl 3 Dinitro Phényl-1 pyrazoline.

En procédant de la même manière, 4 spectres successifs ont été obtenus.

La valeur de la fonction d'acidité par la solution initiale est $H_o = -2,69$ après les corrections et standardisations habituelles . (t. 20°)

Tableau 9.

	C et $\frac{C}{2}$	C et $\frac{C}{4}$	C et $\frac{C}{8}$	C et $\frac{C}{4}$
$\lambda_{m\mu}$	410	410	410	430
H_o	-2,69	-2,69	-2,69	-2,69
D	0,85	0,85	0,85	0,75
$D \frac{C}{n} \begin{cases} n=2 \\ =4 \\ =8 \end{cases}$	0,67	0,34	0,175	0,30
$D_B = n D \frac{C}{n}$	1,34	1,36	1,40	1,20
$\frac{D_B - D}{D}$	$\frac{49}{85}$	$\frac{51}{85}$	$\frac{55}{85}$	$\frac{45}{75}$
$\text{Log } \frac{D_B - D}{D}$	-0,24	-0,22	-0,19	-0,22
$PK = H_o + \text{Log } \frac{D_B - D}{D}$	-2,93	-2,91	-2,88	-2,91

Résultat :

$$PK = -2,91 \pm 0,03$$

4/ Méthyl 3 Dinitro Phényl-1 Pyrazoline.

Les mesures ont été réalisées dans les mêmes conditions que pour l'éthyl 3 DNPP, en particulier même H_o .

Tableau 10.

	C et $\frac{C}{2}$	C et $\frac{C}{4}$	C et $\frac{C}{8}$
$\lambda_{m\mu}$	410	410	410
H_o	- 2,69	- 2,69	- 2,69
D	0,99	0,99	0,99
$D \frac{C}{n} \begin{bmatrix} n=2 \\ =4 \\ =8 \end{bmatrix}$	0,83	0,43	0,22
$D_B = n D \frac{C}{n}$	1,66	1,72	1,76
$\frac{D_B - D}{D}$	$\frac{67}{99}$	$\frac{73}{99}$	$\frac{77}{99}$
$\text{Log } \frac{D_B - D}{D}$	- 0,17	- 0,13	- 0,11
$\text{PK} = H_o + \text{Log } \frac{D_B - D}{D}$	- 2,86	- 2,82	- 2,80
<u>Résultat :</u> $\text{PK}_a = -2,83 \pm 0,03$ 			

En résumé $\text{PK} = -2,83 \pm 0,03$ pour la méthyl 3 DNPP.
 et $\text{PK} = -2,91 \pm 0,03$ pour l'éthyl 3 dDNPP pour
 des longueurs d'ondes choisies au voisinage du maximum d'absorption (410_{m μ} et 430_{m μ}).

La méthode employée s'avère donc assez fine pour rendre compte de la faible différence de PK prévue entre ces deux produits. En outre elle permet d'obtenir les valeurs très rapidement. Nous avons vérifié par ailleurs comme dans le cas de la méthyl 3 para nitrophényl-1 pyrazoline que tous les composés sont des bases de HAMMETT.

En résumé l'application des méthodes potentiométrique et spectrophotométrique, nous ont permis de déterminer un ensemble important de constantes thermodynamiques (1) à 20°.

Les valeurs s'étalent sur une large échelle à cause de la diversité des composés hétérocycliques étudiés. Ces deux méthodes nous ont permis en effet, de couvrir une gamme de valeurs allant environ de -5 à +11, dont la précision peut être illustrée par la reproductibilité des mesures effectuées dans la zone commune 2,00- 3,00 (cf. tableau 11), zone pourtant d'application difficile parce que limite pour chacune des méthodes.

Tableau 11

Pyrazoles	PK obtenu par la méthode spectrophotométrique	PK obtenu par la méthode potentiométrique
Diméthyl 3,5 pyrazole	2,36 $\pm$ 0,05	2,36 $\pm$ 0,05
N-tertiobutyl pyrazole	2,00 $\pm$ 0,05	1,95 $\pm$ 0,08
Pyrazole	2,50 $\pm$ 0,05	2,52 $\pm$ 0,04

(1) Les hétérocycles dont les PK ont été déterminés par spectrophotométrie se comportent tous comme des bases de HAMMETT.

.CHAPITRE II.

.PYRAZOLES.

L'interprétation des pK est inséparable de la connaissance précise du site de protonation.

A cet effet il nous a semblé utile de rappeler l'étude concernant les indoles et les pyrroles, produits voisins des pyrazoles.

Les pK des indoles ont été récemment déterminés par HINMAN et LANG (31) en utilisant la méthode spectrophotométrique. Les valeurs vont de -4,55 pour le méthyl-3 indole à 0,30 pour le diméthyl - 1,2 indole, le pK de l'indole étant -3,5.

Les effets moyens des substituants méthyles dans toutes les positions montrent en particulier que :

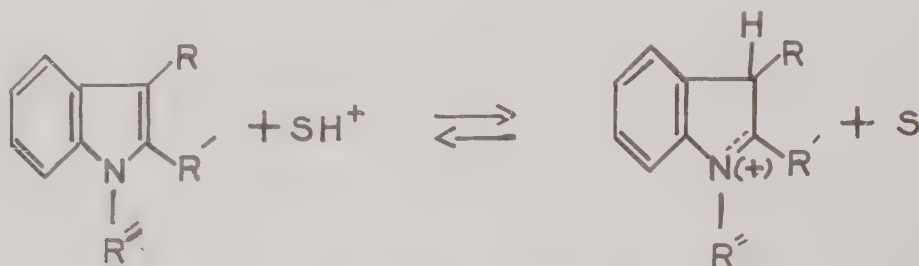
- Un méthyle en 1 augmente la basicité de l'indole de $0,7 \pm 0,11$ unité de pK.
- Un méthyle en 2 augmente la basicité de $2,9 \pm 0,16$, tandis que l'introduction d'un méthyle en 3 s'accompagne d'une diminution de $1,1 \pm 0,16$ unité de pK.

Ainsi le méthyl-2 indole est 10^4 fois plus basique que le méthyl-3 indole.

Les écarts sur les accroissements (déviations maximum de 0,16 unité de pK) montrent que l'effet d'un groupement est constant et additif, pour une position donnée.

Sur la base de la N-protonation, l'évolution des pK des méthylindoles est difficilement explicable.

Récemment BERTI et COLL. (32) , HINMAN et WHIPPLE (33), ont démontré par étude R.M.N. sur de nombreux composés de l'indole, que la protonation avait lieu préférentiellement en position 3.

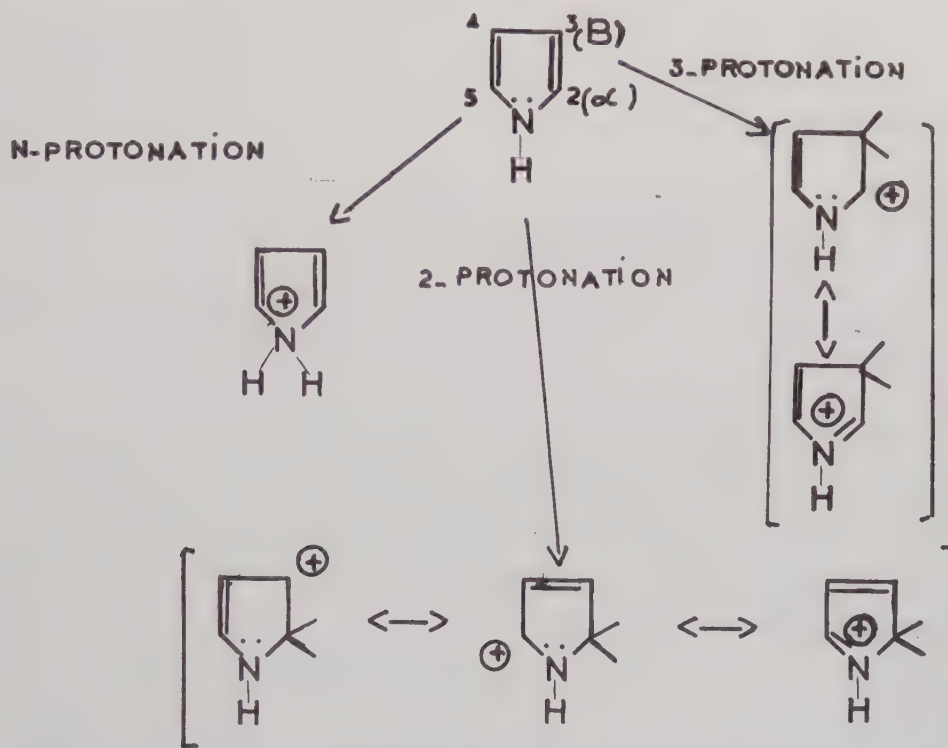


Dans ces conditions l'augmentation de basicité par introduction d'un méthyle en positions 1 et 2, est attribuée à la stabilisation relative des acides conjugués. (D'après les auteurs (31), la stabilisation d'une charge positive est plus favorisée par l'effet d'un méthyle, que par celui d'un doublet libre ou d'une double liaison...).

En position 3, la diminution de basicité par introduction d'un groupe méthyle est due d'une part à la réduction du nombre d'hydrogènes disponibles pour la stabilisation par hyperconjugaison de la charge positive en position 2, et d'autre part à l'intervention d'effets stériques.

Les pK des pyrroles ont été déterminés par CHIANG et WHIPPLE (34). Contrairement aux indoles, les résultats obtenus montrent que les substituants méthyles augmentent toujours le pK_a du pyrrole quelle que soit leur position sur le noyau. ($pK_a = -3,80$). Les valeurs s'échelonnent en effet de -2,90 pour le méthyl-1 pyrrole à 2,55 pour le diméthyl-2,4 pyrrole.

L'interprétation des basicités des pyrroles doit tenir compte des nombreuses possibilités de protonation figurées par le schéma ci-dessous, et dépendant du composé étudié et de l'état physique considéré (35, 36).



CHIANG et WHIPPLE (34) ont montré en outre qu'il y a une orientation de la protonation en fonction des substituants.

Lorsqu'il y a un substituant en position α , la protonation se fait en α' , tandis qu'elle a lieu en α lorsque le substituant est en β . Dans le cas où les positions α et α' sont occupées, la protonation a lieu en β .

D'où la possibilité d'interpréter les pK obtenus à partir d'une C-protonation convenablement établie.

Le pK_{α} et le pK_{β} sont les constantes correspondant aux sites de protonation α et β .

Dans le cas du diméthyl-2,5 pyrrole, le pK (-0,55) est un pK composite défini par l'équation

$$pK = \text{Log} \left(\frac{1}{K_{\alpha}} + \frac{1}{K_{\beta}} \right)$$

WHIPPLE, CHIANG, et HINMAN (37) ont en effet montré que les spectres N.M.R. ne peuvent s'interpréter qu'en admettant un mélange des 2 formes α et β protonées :

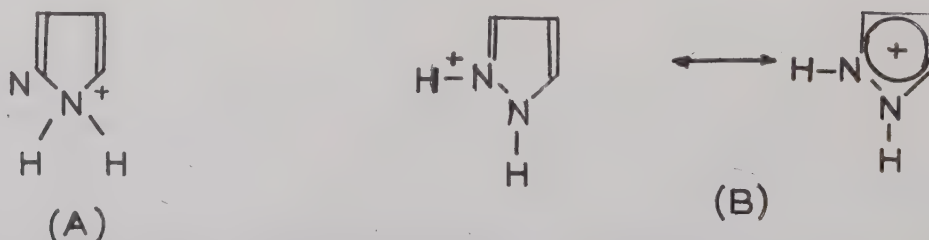
$$pK_{\alpha} = -1,7 \quad ; \quad pK_{\beta} = -0,70$$

Quant à la valeur -5,90 donnée par les auteurs pour le pyrrole elle correspond au pK théorique dans l'hypothèse d'une protonation en β , le pK réel du pyrrole étant $pK_{\alpha}=pK=-3,80$.

1/ - Site de protonation des pyrazoles.

Deux modes de protonation (A) et (B) peuvent être à priori prévus.

Des raisons théoriques militent en faveur de la deuxième possibilité ; en particulier, la protonation des pyrazoles en 2, conduit à des acides conjugués dont la répartition symétrique des charges leur confère une plus grande stabilisation par résonance. (B)



Des résultats expérimentaux confirment cette protonation en 2. Pour l'imidazole et le benzimidazole, STAAB et MANNSCHRECK (38) ont montré que la fixation du proton intervient sur l'azote pyridinique.



L'analyse des spectres R.M.N. de l'imidazole, réalisés dans l'acide sulfurique concentré de manière à ralentir suffisamment l'échange protonique, montre en effet l'existence d'un système AB_2X_2 plutôt qu'un système $ABCX_2$. Le triplet H-2 ($\tau = 1,4$) résultant du couplage avec les protons H-4 et H-5 est encore dissocié par couplage avec les 2 protons équivalents NH en 1 et 3, et se présente sous forme de 9 pics ($J_{2-4} = J_{2-5} = 1,4$ cps ; $J_{1-2} = J_{2-3} = 2,3$ cps). Les protons en 4,5 apparaissent comme un sextet avec $\tau = 2,4$.

Dans le spectre du benzimidazole, le H-2 apparaît comme un triplet (intensité 1 : 2 : 1 ; $J_{1-2} = J_{2-3} = 2,5$ cps).

Selon les auteurs (38) des multiplicités correspondantes par couplage avec le NH sont observées dans l'acide sulfurique concentré pour les protons cycliques du pyrazole et du diméthyl-3 (5) pyrazole.

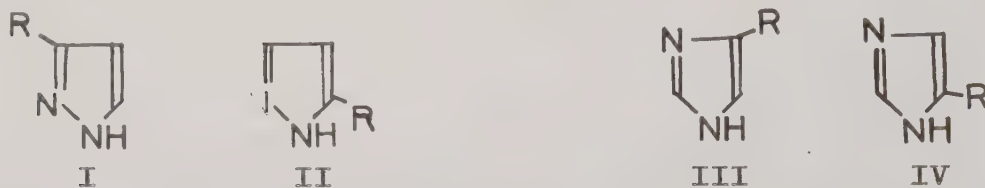
2/ - Structure des azoles.

Avant d'aborder l'interprétation des résultats obtenus, il est nécessaire de rappeler quelques données fondamentales sur la structure des azoles.

Les imidazoles et les pyrazoles sont d'après la classification des hétérocycles d'ALBERT (39) des substances hétéroaromatiques π -exédents, dont les liaisons C - C sont intermédiaires entre une simple et une double liaison.

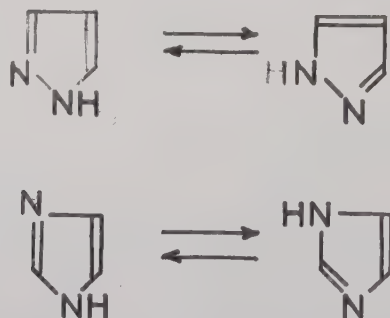
Une propriété caractéristique des azoles non substitués à l'azote présente un intérêt pour l'étude des pK ; c'est l'identité des positions 3 et 5 pour les pyrazoles, et des positions 4 et 5 pour les imidazoles.

Il est en effet impossible d'isoler les isomères I-II, III-IV

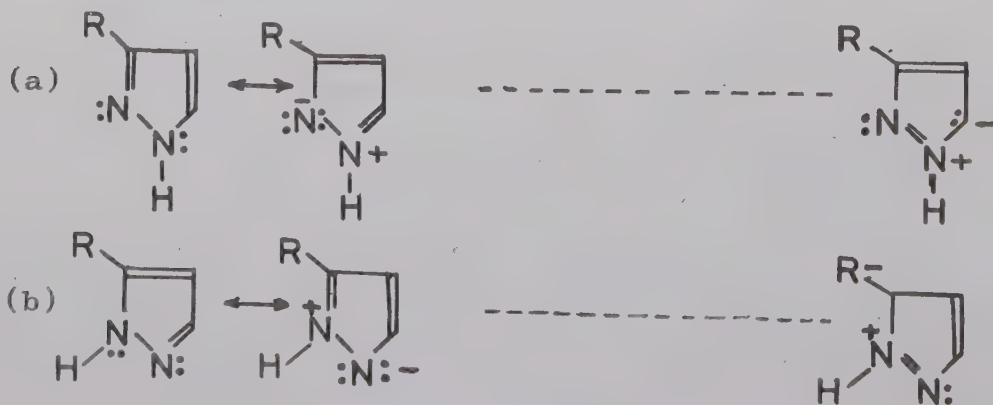


Par contre la N-substitution permet de séparer les pyrazoles disubstitués en 1,3 et 1,5, les imidazoles disubstitués en 1, 4 et 1, 5.

Dès 1894, KNORR (40) et JANECKE (41) interprétaient ces identités de structure par la théorie des "oscillations" intramoléculaires ; l'atome d'Hydrogène lié à l'azote n'occupe pas une position définie mais se déplace alternativement sur chacun des deux atomes d'azote avec migration simultanée des doubles liaisons. D'où l'écriture des formes tautomères :



Après AUWERS (42), PAULING (43) considère que le méthyl-3(5) pyrazole (seul composé liquide à la température ambiante), est un mélange en équilibre des tautomères (a) et (b), chacun d'eux étant un hybride de résonance, avec contribution variable de formes limites :



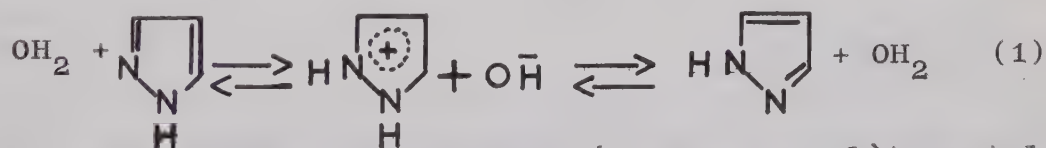
En fait l'interprétation de l'identité des structures doit tenir compte de l'état physique considéré.

A l'état solide et en solution dans des solvants non polaires les auteurs (44, 45, 46, 47) montrent qu'il y a formation d'associations moléculaires par établissement de liaison hydrogène entre le proton iminé et l'atome d'azote basique d'une molécule voisine.

Dans le cas du pyrazole, une protomérie (46) entre les deux formes limites I et II rend compte de l'identité des positions 3 et 5.



On ne peut également exclure un échange protonique catalysé par des traces d'eau (46_a)



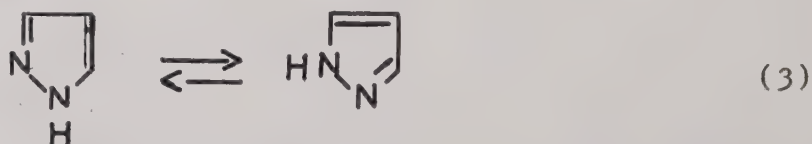
Il est en effet impossible d'éliminer complètement les traces d'eau et l'expérience montre qu'une concentration en eau d'environ 10^{-6} M serait suffisante pour rendre équivalentes les positions 3 et 5 par le mécanisme indiqué ci-dessus.

Dans l'eau ou dans un solvant fortement polaire, l'association moléculaire n'intervient plus. Outre l'intervention d'un processus faisant intervenir le solvant, selon les équilibres précédents (1), plusieurs mécanismes ont été proposés par JOOP et ZIMMERMANN (46a) pour rendre compte de l'équivalence des positions 3 et 5 :

a/ Une autodissociation du diazole



b/ Une prototropie entre les deux atomes d'azote voisins de la molécule



Des mécanismes analogues peuvent d'ailleurs être envisagés pour l'imidazole.

Qu'ils s'appliquent au pyrazole lui-même ou à ses homologues, les processus (1) et (2) d'une part, (3) d'autre part, sont nettement différents. Dans le premier cas il est vraisemblable étant donné la rapidité des échanges protoniques, que les deux isomères



s'interconvertissent à une vitesse telle qu'ils constituent pratiquement une entité unique. Dans le second cas il y a coexistence en équilibre des deux formes, cet équilibre étant éventuellement déplacé partiellement ou totalement en faveur de l'une ou de l'autre des structures, en fonction de la nature de Z. Ainsi sur la base des réfractions moléculaires, AUWERS (48) conclut à la prédominance des isomères substitués en 3 par un phényle.

La position de l'équilibre a également été déterminée dans la série de l'imidazole par des mesures de pK (49,50,51) selon la méthode de MASON (52), utilisée avec succès dans le cas des pyridones (52a).

Ainsi pour le nitro-4 (5) imidazole le rapport des tautomères en faveur de la forme nitro-4 est égal à 400 selon GRIMISSON (49) , 320 selon LAVIRON (50) et 500 selon GALLO (51). Pour les chloro-4(5) et bromo-4(5) imidazoles, ce rapport tombe respectivement à 45 (51) et à 35 (50).

Enfin MOORE et HABRAKEN (52b) , comparant les écarts entre les glissements chimiques des différents protons cycliques des dérivés $N-CH_2CO_2CH_3$ des phényl-4, méthyl-3 et 5 pyrazoles avec ceux du méthyl-3(5) pyrazole, concluent à une structure préférentielle méthyl-5. ELGUERO, IMBACH, et JACQUIER(53) ont cependant montré que cette méthode ne tient pas compte de l'influence spécifique de la N-substitution sur les glissements chimiques des protons cycliques.

En examinant les dérivés N-dinitro-2', 4' phénylés des mêmes pyrazoles, ces auteurs ont montré que l'on parvient à la conclusion, aussi critiquable que la précédente, de la prédominance de l'isomère méthyl-3.

En outre, quelle que soit la méthode utilisée, réfraction moléculaire, mesure de pK ou résonance magnétique nucléaire, les résultats obtenus reposent, sans que cela ait été exprimé nettement par les auteurs, sur l'hypothèse nullement démontrée de la coexistence des deux formes en équilibre.

Dans le cadre de cette hypothèse, on ne peut effectivement admettre, dans le cas d'une substitution fortement polaire (phényle, NO_2 ...), l'existence presque exclusive d'une seule forme particulièrement stable.

Par contre pour un pyrazole disubstitué en 3 et 5 par des groupes analogues, comme le méthyl-3(5) éthyl-5(3)

pyrazole, il semble évident que les deux formes isomères devraient coexister en proportions sensiblement égales. Or, l'étude en résonance magnétique nucléaire des effets de solvant sur les signaux des alkyles en 3 et 5 (53a) indique que, dans des conditions convenables, ces deux isomères auraient donné des spectres différents, ce qui n'a jamais été observé. De même aucun déplacement de l'équilibre par modification de la concentration, du pH, ..., n'a pu être mis en évidence.

Pour ces raisons, et en attendant une démonstration expérimentale concluante nous rejettons l'hypothèse d'une tautométrie du type (3) et nous admettons l'existence en solution aqueuse d'une entité unique résultant d'un processus du type (1) ou (2). C'est sur cette base structurale que sera envisagée notre étude sur la basicité des azoles.

3/ - Discussion des pK.

L'introduction d'un atome d'azote en position 2 du pyrrole ($pK = -3,80$) se traduit par une augmentation de basicité (Pyrazole; $pK = 2,52$) attribuable à l'équivalence des 2 atomes d'azote dans le cation (fig.16) ; la résonance dans l'acide conjugué est plus importante que dans la molécule neutre.



Fig.16 : Résonance dans le cation.

La faible basicité de l'isoxazole ($pK=1,3$) provient de l'effet inductif $-I$ créé au voisinage de l'hétéroatome.

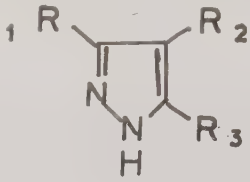
En position 3, l'accroissement est encore plus considérable. (Imidazole, $pK = 6,95$). Selon KATRITZKY (54) l'augmentation de basicité est due à une résonance ionique additionnelle du type amidine.

La faible force basique du Thiazole (2,53) indique la valeur approximative que devrait avoir l'imidazole, en l'absence de ce type de résonance.

Les pyrazoles se divisent en plusieurs groupes, définis par la nature et la position des substituants.

Nous avons rassemblé dans le tableau 12, les pK_a des pyrazoles substitués par des groupes alkyles. Seuls les pK_a du pyrazole, du méthyl-3 (5) pyrazole et du diméthyl-3(5) pyrazole ont été déterminés en 1906 par DEDICHEN (5) en mesurant la vitesse d'hydrolyse du formiate d'éthyle par le chlorhydrate de la base. Les basicités de certains pyrazoles ont été récemment évaluées par GRANDBERG et KOST (55) en mesurant le pH des solutions de pyrazoles dans le mélange méthanol-acide sulfurique. Nous renvoyons aux pages 73..76, pour l'étude critique des résultats obtenus par les auteurs russes.

Tableau 12 : pKa des pyrazoles non substitués à l'azote.

					
N°	R ₁	R ₂	R ₃	pK	Méthode
1	H	H	H	2,52 ± 0,04	P et S*
2	CH ₃	H	H	3,32 ± 0,03	P
3	C ₂ H ₅	H	H	3,30 ± 0,03	P
4	t-C ₄ H ₉	H	H	3,30 ± 0,03	P
5	H	CH ₃	H	3,09 ± 0,04	P
6	CH ₃	H	CH ₃	4,12 ± 0,03	P
7	CH ₃	CH ₃	H	3,91 ± 0,02	P
8	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4,63 ± 0,03	P
9	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	4,60 ± 0,03	P
10	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	4,51 ± 0,03	P

* P : Potentiométrie,

S : Spectrophotométrie.

Les résultats sont directement interprétables sur la base des effets polaires et des effets stériques des substituants.

Tous les groupements alkyles quelle que soit leur position augmentent la basicité par intervention principalement de l'effet +I qui accroît la densité électronique au voisinage des atomes d'azote et par suite le pK_a.

En outre l'augmentation de la basicité est proportionnelle au nombre de substituants : le triméthyl-3, 4, 5, pyrazole est plus basique que le diméthyl-3 (5) pyrazole, lequel est plus basique que le méthyl-3 (5) pyrazole.

Evaluons l'accroissement moyen apporté par un méthyle à chaque position, en prenant les moyennes arithmétiques des différences de pK entre les pyrazoles convenablement choisis.

Effet d'un méthyl en position 3 (5) :

$$(2) - (1) = 0,80$$

$$(6) - (1) = \frac{160}{2} = 0,80$$

$$(7) - (5) = 0,82$$

$$(8) - (5) = \frac{154}{2} = 0,77$$

$$\Delta pK_{CH_3}^{3(5)} = 0,80 \pm 0,03$$

Effet d'un méthyle en position 4 :

$$(5) - (1) = 0,57$$

$$(7) - (2) = 0,59$$

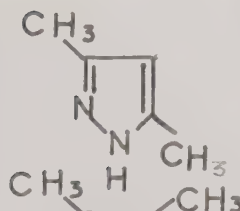
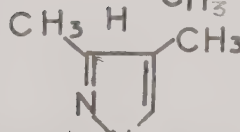
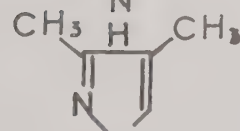
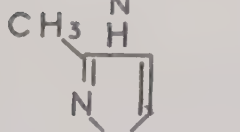
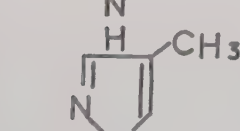
$$(8) - (6) = 0,51$$

$$\Delta pK_{CH_3}^4 = 0,56 \pm 0,05$$

Comme dans la série : pyridine, 2-picoline, 2,6 lutidine (56), on observe que les pK des pyrazoles alkylés sont additifs. C'est ce que montre la faible indétermination sur les incréments.

L'additivité des pK peut d'ailleurs être également illustrée par les calculs du tableau 13.

Tableau 13 :

	<u>pK calculé</u>		<u>pK mesuré</u>
	$2,52 + 0,80 + 0,80$	$= 4,12$	4,12
	$2,52 + 0,80 + 0,56$	$= 3,88$	3,91
	$2,52 + 0,80 + 0,80 + 0,56$	$= 4,68$	4,63
	$2,52 + 0,80$	$= 3,32$	3,32
	$2,52 + 0,56$	$= 3,08$	3,09

L'additivité des pK_a a également été signalée par KIRBY et NEUBERGER (6) dans le cas des imidazoles substitués en position 2 et 4 (5) par des groupes méthyles.

En effet, la différence de pK entre l'imidazole et le diméthyl-2,4 (5) imidazole est pratiquement identique à la somme des différences de pK entre : l'imidazole et le méthyl-2 imidazole d'une part et le méthyl-4 (5) imidazole d'autre part. Nous avons vérifié que le pK_a du triméthyl-2,4,5 imidazole mesuré beaucoup plus tard par COWGILL et CLARK (58) coïncide à 0,03 unité de pK près avec le pK_a attendu.

Qu'il s'agisse de pyrazoles monosubstitués, disubstitués ou trisubstitués, les résultats montrent qu'un méthyle en position 4 augmente la basicité de 0,56 unité de pK.

Cet accroissement peut être attribué uniquement à l'effet inductif du méthyle en raison de l'effet d'hyperconjugaison non significatif dans cette position.

Un méthyle en 3 (5) provoque une augmentation de la basicité de 0,80 unité de pK. L'accroissement est ici plus important car à l'effet inductif +I du méthyle se superpose l'effet d'hyperconjugaison.

Ainsi à la différence de la pyridazine (61) où les groupements alkyles sont toujours hyperconjugués avec un atome d'azote indépendamment de leur position, des différences notables de pK existent suivant l'emplacement des substituants sur le noyau du pyrazole.

BROWN et MIHM (59) montrent également que dans la série des pyridines alkylées, l'influence des substituants est maximum en position 4 et minimum en position 3. ($\Delta pK_{CH_3}^4 = 0,80$, $\Delta pK_{CH_3}^3 = 0,51$). La différence est attribuée selon les auteurs à la différence des effets d'hyperconjugaison dans ces deux positions.

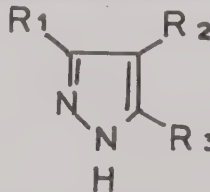
Le remplacement en 3 du méthyle par l'éthyle le t-butyle dont les effets inductifs vont en croissant, n'affecte pas le pK_a ; celui-ci oscille autour de 3,30 (composés 2,3,4 tableau 12).

Comme dans la série de la pyridine (59 et 57) où il n'y a pas de variation de pK_a entre la t-butyl-4 pyridine et la Méthyl-4 pyridine, on doit admettre une compensation des effets inductifs et des effets d'hyperconjugaison.

La charge positive étant répartie sur les 2 azotes, la gêne stérique à la solvatation introduite par un groupe-ment t-butyle n'est pas suffisante ; la basicité voisine du triméthyl -3,4,5, pyrazole, et du diméthyl- 3(5),4 éthyl-5(3) pyrazole (composés 8 et 9 tableau 12) peut également s'interpréter par une compensation des effets inductif et d'hyperconjugaison. On ne peut éliminer en outre l'intervention d'un léger effet stérique.

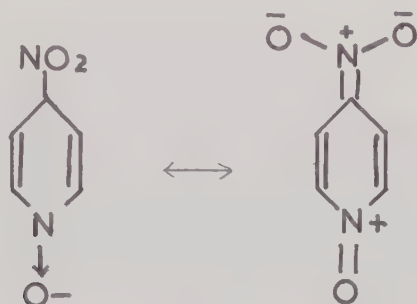
Le diéthyl-3(5) méthyl-4 pyrazole dont le pK est inférieur au triméthyl-3,4,5 pyrazole (composés 10 et 8) illustre partiellement ce léger effet stérique. Seul néanmoins le diterciobutyl -3(5) pyrazole aurait permis d'apprécier l'effet d'un t-butyle en 3 et de mettre en évidence des effets stériques comme nous l'avons fait dans la série des N-aryl-pyrazoles et comme cela a été fait dans les pyridines alkylées en 2 (59) et dans les di-isopropyl-2,6 et di-terciobutyl-2,6 pyridines (60).

Tableau 14 : pK des pyrazoles halogénés, nitrés, phénylés.

					
N°	R ₁	R ₂	R ₃	pK	Méthode
11	H	NO ₂	H	-1,96 [±] 0,04	S
12	H	Cl	H	0,60 [±] 0,05	S
13	H	Br	H	0,64 [±] 0,05	S
14	H	I	H	0,82 [±] 0,05	S
15	H	H	Cl	-0,48 [±] 0,04	S
16	H	Br	Br	-1,83 [±] 0,08	S
17	C ₆ H ₅	H	H	2,13 [±] 0,06	P

Inversement les groupements attracteurs d'électrons (halogènes, nitro, phényle) diminuent la basicité. Le produit le moins basique est le nitro-4 pyrazole (N°11) dont la diminution considérable de pK ($\Delta pK = -4,48$) doit être attribuée à l'effet -I, -M du groupement NO₂.

Comparée à certains hétérocycles nitrés de la littérature (62), la diminution de pK_a est du même ordre de grandeur que celle de la nitro-3 pyridine ($\Delta pK = -4,37$), de la nitro-3 quinoléine ($\Delta pK = -3,85$), de la nitro-4 isoquinoléine ($\Delta pK = -4,03$). Elle est plus importante que la diminution de pK de la nitro -4 pyridine N-oxyde ($\Delta pK = -2,49$) où les structures de résonance jouent un rôle important.



Elle est cependant nettement inférieure à la diminution de pK du nitro-4 (5) imidazole ($\Delta pK = -7,00$).

Le groupe phényle diminue la basicité du pyrazole ($\Delta pK_{C_6H_5}^{3(5)} = -0,39$) par intervention de l'effet inductif et de l'effet mésomère.

Le comportement est le même que celui des phénylimidazoles(62) ; ces derniers sont en effet moins basiques que le composé non substitué : (imidazole 6,95, Phényl 2 -imidazole 6,39, phényl 4 (5) imidazole 6,00).

Par contre dans d'autres séries comme les pyridines, les pyridines N-oxydes, le groupe phényle peut se comporter différemment suivant la position qu'il occupe sur le noyau.

Ainsi les composés phényl-3 et phényl-4 sont respectivement moins basiques et plus basiques que les composés non substitués (63). Le groupe phényle est faiblement attracteur d'électrons par effet inductif et peut également attirer ou fournir des électrons par effet mésomère.

Les halogènes diminuent la basicité du pyrazole en fonction de leur effet inductif, décroissant dans l'ordre connu ; chlore, brome, iode.

La diminution moyenne pour les trois substituants est voisine de -1,8 unité de pK.

L'introduction d'halogènes supplémentaires diminue normalement la basicité ; le pK du dibromo-3 (5) pyrazole est nettement inférieur à celui du bromo-3 (5) pyrazole (composés 16 et 13).

L'effet inductif des halogènes se retrouve dans de nombreuses autres séries d'hétérocycles, en particulier les tétrazoles, les quinoléines, les isoquinoléines, les quinazolinés, les imidazoles (64). L'effet attracteur d'électrons est plus ou moins variable suivant la position des substituants, bien que les déterminations de pK_a , rarement systématiques, ne permettent pas d'établir des analogies intéressantes avec les pyrazoles.

Par contre, BROWN et DANIEL (65) présentent un ensemble varié de pyridines 2 et 3 halogénées, dont l'évolution des pK est identique à celle des pyrazoles halogénés, bien que plus marquée.

L'amplitude des valeurs est cependant plus importante:

- $\Delta pK = 5,17 - 0,72 = 4,45$ pour la chloro 2 pyridine,
- $\Delta pK = 2,52 - (-0,48) = 3,00$ pour le chloro-3(5)pyrazole.

Les auteurs attribuent cette diminution importante de basicité à la prédominance de l'effet inductif -I des halogènes sur l'effet opposé de résonance. En position 3 plus éloignée, l'effet inductif devient considérablement plus petit, les halogènes provoquent une décroissance moindre de 1,9 à 2,3 unités de pK.

Avec un effet induit plus petit, les interactions de résonance deviennent apparemment plus importantes.

Plus récemment, FERGUSON (66) et BALIAH (67) étudient les effets des halogènes en para de l'aniline, de la N, N-diméthylaniline, et interprètent la diminution de basicité du chlore à l'iode par la résonance d- π . Les halogènes peuvent en effet accepter des électrons sur leur couche vacante d, faisant intervenir une conjugaison d- π . D'où l'intervention pour la base libre de formes de résonance telles que



corroborées par les mesures de moments dipolaires et rendant compte des variations de pK_a observées expérimentalement.

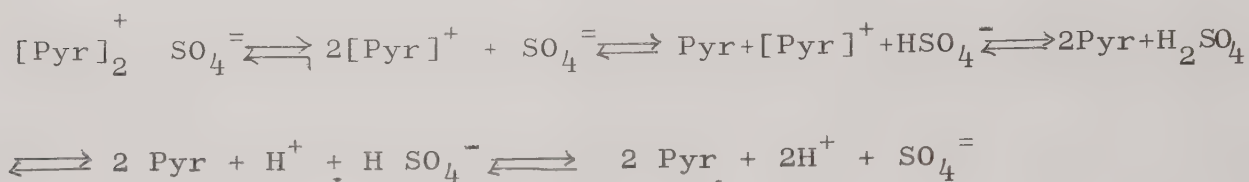
Qu'il s'agisse de pyrazoles halogénés (composés 15 et 12 tableau 14), ou de pyrazoles méthylhalogénés (composés 19-25, 20-26, tableau 16), la diminution de basicité est plus importante en position 3(5) qu'en position 4. La différence de basicité entre ces deux positions peut s'interpréter comme provenant d'une stabilisation de la base par résonance, plus importante pour les halogéno-4(5) pyrazoles.

De toute façon une substitution en 3 étant plus proche du centre basique de la molécule doit avoir une influence plus grande qu'en 4.

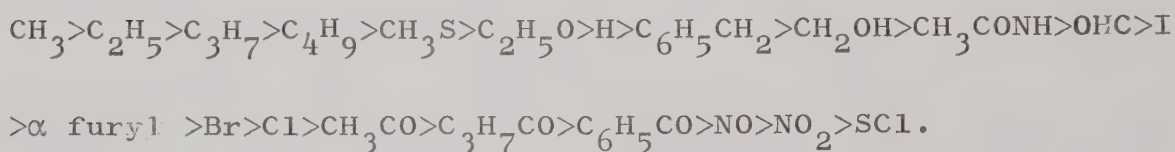
Par contre dans la série des pyrazoles halogénés en 4, une telle résonance d- π n'intervient pas, comme le montre l'augmentation normale de pK lorsqu'on passe du produit chloré au produit iodé, (N°s 12, 13, 14, tableau 14).

La basicité des pyrazoles a été étudiée par GRANDBERG et KOST (68) en mesurant le Ph des solutions de pyrazoles dans le mélange méthanol-acide sulfurique : (0,005 moles de pyrazole dissous dans 25 ml de méthanol et additionnés de 1ml de SO_4H_2 4,9732 N).

L'acide sulfurique lui-même donne dans ces conditions un ph de 0,42. Le ph s'accroît par introduction des composés sans dépasser toutefois la valeur 3,50. D'après les auteurs la mesure du ph est liée à la basicité des pyrazoles en vertu de l'intervention des équilibres suivants :



D'où la classification selon GRANDBERG et KOST (68) des effets des substituants sur la basicité du pyrazole :



Cette méthode outre le fait qu'elle ne conduit pas à des valeurs de pK, mais à une classification des substances selon leurs basicités relatives, nous paraît critiquable à plusieurs points de vue.

- Les auteurs ne fournissent aucune indication sur la mesure des ph faibles, où l'on doit tenir compte de la réversibilité atténuée des électrodes.

- Les équilibres sont en fait plus complexes que ceux envisagés par les auteurs.

En particulier, GILLESPIE et LEISTEIN (69) étudient le comportement des composés organiques dans SO_4H_2 , et montrent que le mélange acide-alcool conduit à un sulfate acide d'alcool, dont l'acidité est supérieure à celle de l'acide sulfurique lui-même.



- Au fur et à mesure que le pK diminue en fonction des substitutions, le taux de protonation dans les conditions expérimentales diminue, les Δ ph sont faibles. A partir d'une certaine valeur de pK se situant approximativement à 2, la protonation n'intervient pratiquement plus, et les auteurs ont obtenu, avec les erreurs qui entachent les mesures à ph très faible, le ph du mélange CH_3OH , H_2O , $SO_4 H_2$.

C'est le cas pour le Bromo-4 pyrazole (pK=0,64), le dibromo-3(5), 4 pyrazole dont le pK est négatif (pK=-1,83), le tribromo-3,4,5 etc....

Nous avons établi pour les pyrazoles relativement basiques une relation entre nos pK_a thermodynamiques et les ph obtenus par GRANDBERG et KOST (fig.16 tableau 15).

L'existence d'un rapport constant égal à 1,3 (tableau 15) tendrait à prouver qu'au dessus de la valeur 1,87, les déterminations de ph rendent compte dans une certaine mesure de la basicité des pyrazoles, tels que le triméthyl-3,4,5 pyrazole le diméthyl-3(5) pyrazole etc...

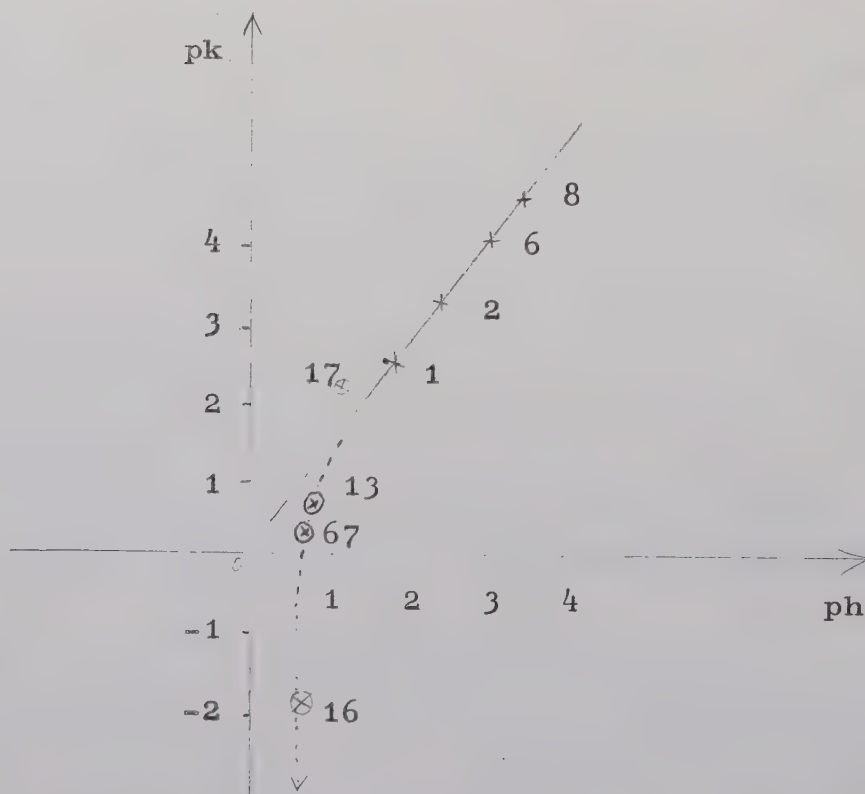
Par contre les pyrazoles faiblement basiques comme le dibromo-3(5),4 pyrazole s'écartent considérablement de la droite $pK = 1,3$ ph (fig.16), pour suivre une courbe asymptotique de $y = 0,42$ ph du mélange méthanol-acide sulfurique.

Dans ces conditions il est impossible de tirer des conclusions valables, tout au moins dans des domaines de faible ph.

Tableau 15 : Relation entre le pK et le ph.

N ^{os}	NOMS	ph	pK	$\frac{pK}{ph}$
1	Pyrazole :	1,87	2,52	1,35
2	Méthyl-3(5) pyrazole	2,45	3,32	1,35
6	Diméthyl-3(5)pyrazole	3,12	4,12	1,32
8	Triméthyl-3,4,5pyrazole	3,47	4,63	1,33
13	Bromo-4 Pyrazole	0,68	0,64	0,94
16	Dibromo-3(5),4pyrazole	0,57	-1,83	-3,20
67	Phényl-1 pyrazole	0,52	0,44	0,85
17	Phényl-3(5) pyrazole	1,23	2,13	1,73

Fig.16 : droite : pK = f(ph)



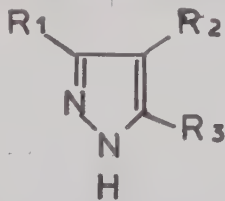
GRANDBERG et KOST (68) considèrent enfin que la basicité des pyrazoles exprimée en pH peut-être calculée à partir de l'équation générale : $pH = pH_0 \cdot K_x^1 \cdot K_x^4 \cdot K_x^{3(5)}$ où pH_0 est le pH du pyrazole et K_x le coefficient de proportionnalité caractérisant un substituant donné dans une position définie.

Par contre nos résultats montrent que la basicité des pyrazoles exprimée en pK , peut-être déduite d'une relation d'additivité :

$$pK = pK_0 + \sum \Delta pK_x^\alpha$$

Néanmoins les relations de multiplicité et d'additivité de la basicité, incompatibles si toutes les deux étaient exprimées en pK , ne sont pas comparables.

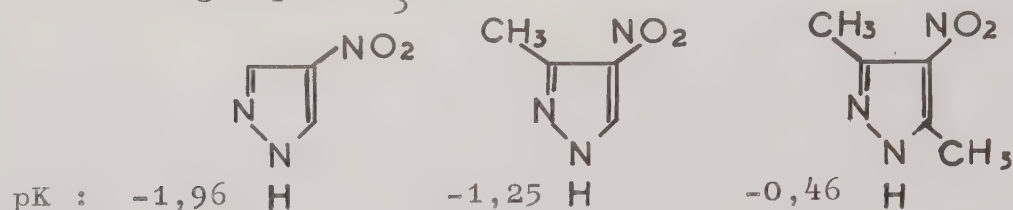
Tableau 16 : pK_a des pyrazoles, méthyl-halogénés, méthyl-nitrés, phényl-halogénés, phényl-méthylés.

											
N°	R ₁	R ₂	R ₃	M	pK	N°	R ₁	R ₂	R ₃	pK	M*
18	CH ₃	NO ₂	H	S	-1,25 [±] 0,05	27	CH ₃	NO ₂	CH ₃	-0,46 [±] 0,05	S
19	CH ₃	Cl	H	S	1,42 [±] 0,04	28	CH ₃	Cl	CH ₃	2,22 [±] 0,05	S
20	CH ₃	Br	H	S	1,46 [±] 0,04	29	CH ₃	Br	CH ₃	2,30 [±] 0,05	S
21	CH ₃	I	H	S	1,59 [±] 0,04	30	CH ₃	I	CH ₃	2,36 [±] 0,05	S
22	Br	CH ₃	H	S	0,24 [±] 0,07	31	C ₆ H ₅	Cl	H	0,26 [±] 0,04	S
23	C ₂ H ₅	Cl	H	S	1,50 [±] 0,04	32	C ₆ H ₅	Br	H	0,30 [±] 0,04	S
24	C ₂ H ₅	Br	H	S	1,53 [±] 0,04	33	C ₆ H ₅	CH ₃	H	2,68 [±] 0,04	P
25	CH ₃	H	Cl	S	0,30 [±] 0,05	34	C ₆ H ₅	H	CH ₃	2,92 [±] 0,03	P
26	CH ₃	H	Br	S	0,45 [±] 0,04	35	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	3,47 [±] 0,03	P
26 _a	**	H	H	P	3,10 [±] 0,04	36 _a	**	CH ₃	C ₂ H ₅	4,30 [±] 0,03	P

* : Méthode

** : cyclopropyl

Dans les composés nitrés la basicité augmente en fonction des groupes CH_3 .



Cette augmentation est absolument linéaire. Le groupe NO_2 diminue le pK du pyrazole méthylé correspondant de la même quantité :

$$(1) - (11) = 4,48$$

$$(2) - (18) = 4,47$$

$$(6) - (27) = 4,58$$

Ainsi l'additivité rencontrée dans les pyrazoles méthylés se conserve avec une assez bonne précision dans les composés Nitro-4 méthylés ; l'incrément ΔpK pour le groupe NO_2 en position 4 étant :

$$\Delta \text{pK}_{\text{NO}_2}^4 = -4,54 \pm 0,07$$

En outre, l'additivité s'étend aux composés méthyl-halogénés, phényl-halogénés etc...

Calculs des incréments ΔpK de chacun des substituants dans les différentes positions :

- Effet du Chlore en 4 :

$$(2) - (19) = 1,90$$

$$(6) - (28) = 1,90$$

$$(17) - (31) = 1,87$$

$$\Delta \text{pK}_{\text{Cl}}^4 = -1,89 \pm 0,02$$

- Effet du Chlore en 3 (5) :

$$(2) - (25) = 3,02$$

$$(1) - (15) = 3,0$$

$$\Delta \text{pK}_{\text{Cl}}^{3(5)} = -3,01 \pm 0,01$$

- Effet du Brome en 4 :

$$(2) - (20) = 1,86$$

$$(6) - (29) = 1,82$$

$$(17) - (32) = 1,83$$

$$\Delta pK_{Br}^4 = -1,83 \pm 0,03$$

- Effet du Brome en 3(5) :

$$(2) - (26) = + 2,85$$

$$(5) - (22) = + 2,85$$

$$\Delta pK_{Br}^{3(5)} = -2,85$$

- Effet de l'Iode en 4 :

$$(6) - (30) = 1,76$$

$$(1) - (14) = 1,70$$

$$(2) - (21) = 1,73$$

$$\Delta pK_I^4 = -1,73 \pm 0,03$$

- Effet du Phényle en 3(5) :

$$(5) - (33) = 0,41$$

$$(2) - (34) = 0,40$$

$$(7) - (35) = 0,44$$

$$(13) - (32) = 0,34$$

$$\Delta pK_{C_6H_5}^{3(5)} = -0,40 \pm 0,06$$

- Effet du Cyclopropyl en 3(5) :

$$(26_a) - (1) = 0,58$$

D'où le tableau (17) permettant la comparaison des pK mesurés et des pK calculés.

Tableau 17 :

Pz*		pK calculé	pK mesuré	Δ pK
Bromo-4 Pz	2,52-1,83	0,69	0,65	0,04
Méthyl-3(5) Bromo-4 Pz	2,52+0,80-1,83	1,49	1,46	0,03
Diméthyl-3(5)Bromo-4 Pz	2,52+0,80+0,80-1,83	2,29	2,30	0,01
Méthyl-3(5)Bromo-5(3)Pz	2,52+0,80-2,85	0,47	0,47	0,00
Dibromo-3(5), 4 Pz	2,52-1,83-2,85	-2,16	-1,83	0,33
Dibromo-3(5) 4méthyl-5(3)Pz	2,52+0,80-1,83-2,85	-1,38	-0,96	0,41
Méthyl-3(5)Phényl-5(3) Bromo 4 Pz	2,52+0,80-1,83-0,40	1,09	1,20	0,11
Phényl-3(5)Bromo-4 Pz	2,52-0,39-1,83	0,30	0,30	0,00
Ethyl-3(5) Bromo-4 Pz	2,52+0,78-1,83	1,47	1,53	0,06
Bromo-3(5)méthyl-4 Pz	2,52-2,85+0,56	0,23	0,24	0,01
Chloro-4 Pz	2,52-1,89	0,63	0,60	0,03
Méthyl-3(5)Chloro-4 Pz	2,52+0,80-1,89	1,43	1,42	0,01
Diméthyl-3(5) chloro-4 Pz	2,52+0,80+0,80-1,89	2,23	2,22	0,01
Chloro-3(5) Pz	2,52-3,01	-0,49	-0,48	0,01
Méthyl-3(5)Chloro-5(3) Pz	2,52+0,89-3,01	0,31	0,30	0,01
Phényl-3(5)Chloro-4 Pz	2,52-0,39-1,89	0,24	0,26	0,02
Ethyl-3(5) Chloro-4 Pz	2,52+0,78-1,89	1,41	1,50	0,09
Phényl-3(5)Méthyl-4 Pz	2,52-0,39+0,56	2,69	2,68	0,01
Phényl-3(5)diméthyl-5(3)4Pz	2,52-0,39+0,56+0,80	3,49	3,47	0,02
Phényl-3(5)méthyl-5(3) Pz	2,52-0,39+0,80	2,93	2,92	0,01
Diméthyl-5(3) 4 éthyl-3 (5) Pz	2,52+0,80x2+0,57	4,67	4,60	0,07
Diéthyl-3(5) méthyl-4 Pz	2,52+0,78x2+0,57	4,67	4,51	0,16
Cyclopropyl-3(5) éthyl-5 (3) méthyl-4 Pz	2,52+0,56+0,78+0,58	4,44	4,30	0,14
Nitro-4 Pz	2,52-4,54	-2,02	-2,08	0,06
Méthyl-3(5) nitro-4 Pz	2,52+0,80-4,54	-1,22	-1,30	0,08
Diméthyl-3(5)nitro-4 Pz	2,52+0,80+0,80-4,54	-0,42	-0,48	0,06
etc.....				

* = Pyrazole.

On peut donc affirmer qu'en série pyrazole NH, une bonne additivité des pK existe entre les différents composés. La relation empirique permettant de les déterminer s'écrit :

$$pK_{\text{ср}} = pK_0 + \sum \Delta pK_{x...}^{\alpha} = pK_0 + \Delta pK_{x...}^{3(5)} + \Delta pK_{x...}^{(4)}$$

Elle ne s'applique pas cependant à quelques rares composés en particulier le diéthyl-3(5), méthyl-4 pyrazole (n°10) et le cyclopropyl-3(5), éthyl-5(3), méthyl-4 pyrazole (n°36_a) dont les pK mesurés inférieurs à ceux prévus indiquent l'apparition d'un léger encombrement stérique à la solvata-tion dont nous avons déjà parlé (cf. page 70).

Tableau 18 : pK des pyrazoles N-CH₃ :

N°S	R ₁	R ₂	R ₃	pK	M	N°S	R ₁	R ₂	R ₃	pK	M
36	H	H	H	2,09 ^{+0,05}	P	43	H	Br	H	0,18 ^{-0,06}	S
37	CH ₃	H	H	2,82 ^{+0,03}	P	44	CH ₃	Br	H	0,87 ^{+0,04}	S
38	H	H	CH ₃	2,89 ^{+0,03}	P	45	H	Br	CH ₃	0,91 ^{+0,05}	S
39	H	CH ₃	H	2,48 ^{+0,05}	P	46	CH ₃	Br	CH ₃	1,78 ^{+0,04}	S
40	CH ₃	H	CH ₃	3,80 ^{+0,03}	P	47	CH ₃	H	Br	1,20 ^{+0,03}	S
41	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4,27 ^{+0,03}	P	48	CH ₃	Br	Br	-0,60 ^{+0,05}	S
42 N-C ₄ H ₉	H	H	H	1,95 ^{+0,08} 2,00±0,05	P S	49	Br	Br	CH ₃	-1,52 ^{+0,08}	S
42 _a N-C ₂ H ₅	H	H	H	2,00 ^{+0,05}	S-P						

Etude de l'effet du méthyle en 1.

$$(1) - (36) = 0,43$$

$$(6) - (40) = 0,32$$

$$(8) - (41) = 0,36$$

$$(13) - (43) = 0,36$$

$$(29) - (46) = 0,42$$

d'ou' incrément moyen : $\Delta pK_{CH_3}^1 \neq -0,4 \pm 0,1$

Ainsi que l'indique la comparaison des pyrazoles N-CH₃ aux pyrazoles N-H identiquement substitués par ailleurs, la N-méthylation diminue la basicité.

GRANDBERG et KOST (68) signalent également une diminution du ph des pyrazoles N-alkylés et l'attribuent à l'impossibilité d'une distribution homogène de la charge et à l'empêchement stérique à l'approche du proton.

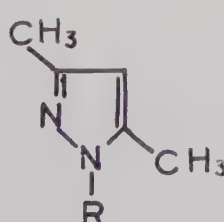
Pour interpréter la diminution de basicité du N-méthylpyrazole par rapport au pyrazole, il faut tenir compte d'un facteur statistique. L'ion pyrazolinium possède deux protons ionisables équivalents, mais l'acide conjugué du N-méthylpyrazole n'en a qu'un. Ce facteur intervenant seul, aurait pour conséquence que le K_a du dérivé N-méthylé serait la moitié de la constante d'acidité du produit non substitué. Il en résulte que le pK_a devrait augmenter de 0,3 unités (log 2) par méthylation. Comme on observe une diminution de 0,4 unités de pK, l'introduction du N-méthyle réduit en fait la basicité de 0,7 unité de pK.

Le même raisonnement est applicable à la série de l'imidazole ; l'imidazole et le méthyl-1 imidazole ont des pK_a sensiblement identiques. Mais la N-méthylation provoque ici en fait une diminution de la basicité de (6,96 + 0,30) - 7,06 = 0,2 unité de pK, inférieure à celle observée en série pyrazole.

Dans les deux cas le passage de l'azole au dérivé N-méthylé correspond à une diminution de la solvation de l'acide conjugué. Mais en outre dans la série du pyrazole, où les deux azotes sont voisins, le $\text{CH}_3\text{-N}$ provoque un encombrement stérique qui gêne encore plus la solvation de l'acide conjugué et le destabilise d'autant.

Cette interprétation est confirmée par la N-substitution avec des groupements de plus en plus volumineux (C_2H_5 et $t\text{-C}_4\text{H}_9$). Il y a par rapport au dérivé N-méthylé diminution de la basicité dans la série du pyrazole par augmentation de l'encombrement stérique (tableau 18, composés 36, 42_a, 42). Lorsqu'il s'agit de groupements beaucoup plus volumineux tels que C_7H_{15} , les résultats de GRANDBERG et KOST (tableau 19) se situant dans un domaine de pH significatif (cf. étude détaillée p. 75) montrent une diminution encore plus marquée.

Tableau 19 : pH de pyrazoles mesurés en milieu méthanol-eau.

	R	pH	Réf.
	H	3,12	68
	CH_3	2,54	-
	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	2,52	-
	C_7H_{15}	2,35	-

Par contre dans la série de l'imidazole (tableau 20) où cet encombrement ne joue pas du fait de l'éloignement des azotes, il y a par rapport au dérivé N-méthylé, accroissement de la basicité par augmentation de l'effet inductif.

Tableau 20 : pK des imidazoles substitués en position 1 par des groupes alkyles.

	R	pk	Réf.
	H	6,96	6
	CH ₃	7,06	(69 _a)
	C ₂ H ₅	7,30	(5)
	t-C ₄ H ₉	7,30 [±] 0,03	Personnel

Pour les azoles C-substitués, la comparaison des dérivés NH et N-CH₃ correspondants est plus délicate, étant donné la distribution non équivalente de la charge positive sur les deux azotes de l'acide conjugué.

Nous nous limiterons donc à la comparaison des dérivés N-méthylés en fonction des C-substitutions.

Etude de l'effet du méthyle en position 3,4,5 :

Comme prévu, les méthyles augmentent la basicité des pyrazoles N-CH₃ quelle que soit leur position sur le noyau. La comparaison entre les différentes valeurs du tableau 18 permet d'évaluer l'amplitude des effets.

- Effets du méthyle en 3 :

$$(37) - (36) = 0,74$$

$$(40) - (38) = 0,91$$

$$(44) - (43) = 0,69$$

$$(46) - (45) = 0,87$$

$$\Delta \text{pK}_{\text{CH}_3}^3 = 0,8 \pm 0,1$$

- Effets du méthyle en 5 :

$$(38) - (36) = 0,81$$

$$(40) - (37) = 0,88$$

$$(45) - (43) = 0,73$$

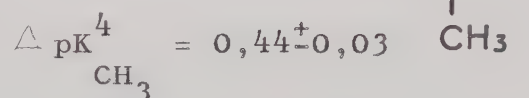
$$(46) - (44) = 0,91$$

$$\Delta pK_{CH_3}^5 = 0,8 \pm 0,1$$

- Effets du méthyle en 4 :

$$(39) - (36) = 0,40$$

$$(41) - (40) = 0,47$$



$$\Delta pK_{CH_3}^4 = 0,44 \pm 0,03$$

Un méthyle en 3 augmente le pK d'environ 0,8 unité de pK, valeur identique à celle rencontrée en série NH, et attribuable également à la superposition des effets inductifs, et des effets d'Hyperconjugaison.

Un méthyle en 5 augmente le pK de la même quantité.

En effet il n'y a pas de différence significative entre le pK_a du diméthyl 1,3 pyrazole (n° 37) et le pK_a du diméthyl 1,5 pyrazole (n° 38).

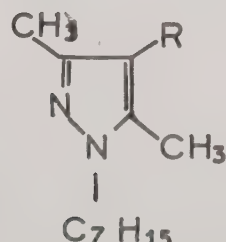
Comme en série NH, l'accroissement de basicité dû au méthyle en 4 est moins important ($\Delta pK_{CH_3}^4 = 0,44$) par suite de l'absence de l'effet d'hyperconjugaison.

L'écart important sur les incréments ΔpK en position 3 et 5, prouve que l'additivité est beaucoup moins bonne en série N-CH₃ qu'en série N-H.

Par contre le faible écart sur le ΔpK correspondant au méthyl en 4 ($\Delta pK_{CH_3}^4 = 0,44 \pm 0,03$) montre l'absence d'effets stériques entre les positions 3,4,5.

De tels effets ne sont significatifs qu'avec des groupements en 4 plus volumineux, ainsi que le montrent les basicités évaluées par GRANDBERG et KOST (Tableau 21).

Tableau 21 : ph de pyrazoles tétrasubstitués.

	R	ph	Réf.
	H	2,35	68
	CH ₃	2,79	-
	C ₂ H ₅	2,73	-
	C ₄ H ₉	2,68	-

Etude de l'effet du Brome :

La bromation des pyrazoles N-CH₃ diminue le pK de façon variable suivant les positions.

- Effet du brome en 3 :

$$(45) - (49) = 2,43$$

$$\Delta pK_{Br}^3 = -2,43$$

- Effet du brome en 4 :

$$(47) - (48) = 1,80$$

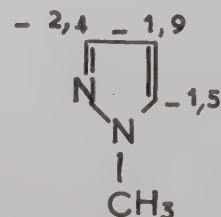
$$(36) - (43) = 1,90$$

$$(37) - (44) = 1,95$$

$$(38) - (45) = 1,98$$

$$(40) - (46) = 2,02$$

$$\Delta pK_{Br}^4 = 1,9 \pm 0,1$$



- Effet du brome en 5 :

$$(37) - (47) = 1,62$$

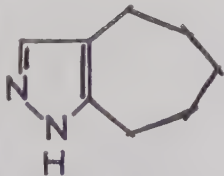
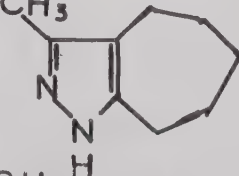
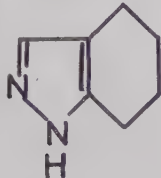
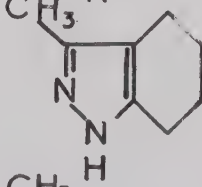
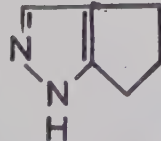
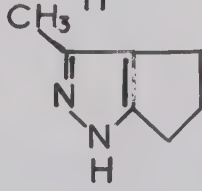
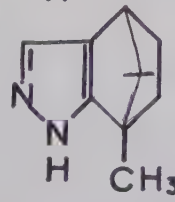
$$(44) - (48) = 1,47$$

$$\Delta pK_{Br}^5 = -1,55 \pm 0,08$$

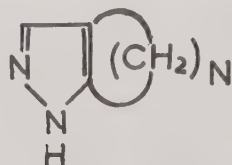
Un brome en 3 diminue la basicité de façon plus importante qu'un brome en position lointaine 5.

Les effets de résonance étant les mêmes dans les deux positions, on peut l'attribuer à l'effet stérique également.

Tableau 22 : pK de pyrazoles bicycliques :

N°s		pK	N°s		pK
51		3,96 [±] 0,04	55		4,57 [±] 0,02
52		4,01 [±] 0,04	56		4,65 [±] 0,03
53		3,61 [±] 0,03	57		4,33 [±] 0,03
54		3,35 [±] 0,04			

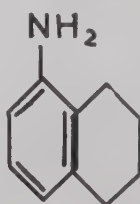
Les pyrazoles bicycliques sont plus basiques que les pyrazoles. Ils se comportent comme des pyrazoles substitués par des groupements alkyles.



$$n = 5, 4, 3$$

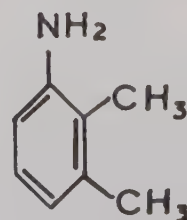
Pour les composés 51, 52, la différence de pK obtenue (0,05) ne constitue pas une anomalie car elle se situe dans les limites d'erreurs.

Le pK du diméthyl-4,5(3) pyrazole (pK = 3,91, tableau 12) est voisin de celui des composés 51 et 52. On retrouve l'équivalence tout au moins au point de vue effets électroniques entre deux substituants alkyles et un noyau non tendu, comme cela a déjà été montré dans d'autres produits (70). Ainsi une amine cyclique telle que la pyrrolidine a une valeur de pK peu différente de la diéthylamine ($11,34 \pm 0,2$ contre 11,10). De même les pK de systèmes aromatiques et hétérocycliques porteurs de noyaux saturés peuvent être comparés avec leurs correspondants dialkylés.



$$pK = 4,42$$

amino-5tétrahydro-1,2,3,4
naphthalène

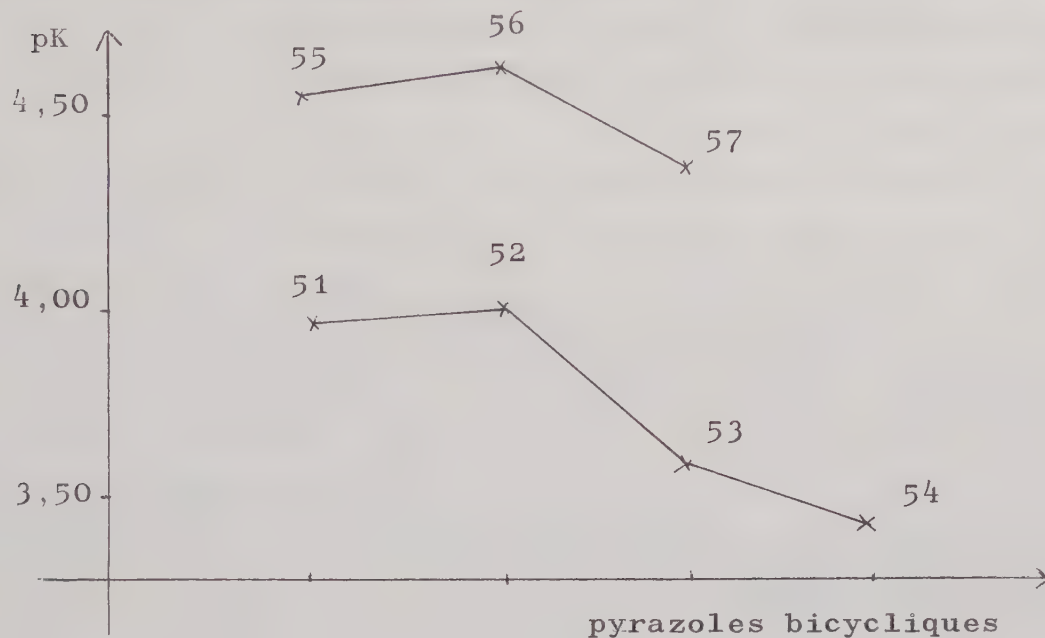


$$pK = 4,77$$

diméthyl-2,3 aniline

Un groupe méthyle augmente normalement la basicité (composés 55, 56, 57 comparés respectivement à 51, 52, 53).

En outre l'évolution des pK est la même dans les deux séries de composés : fig.17.



$$\text{L'accroissement de pK: } \Delta pK_{\text{CH}_3}^{3(5)} = 0,7 \pm 0,1$$

est dû même ordre de grandeur que ceux déjà rencontrés dans les séries précédentes bien que l'indétermination soit plus importante.

Les couples 53-52 , 57-56, montrent que le pK diminue en fonction de la tension croissante due à la réduction du cycle. La chute de pK est accentuée avec le camphyl pyrazole, (n° 54) particulièrement tendu.

Dans les cycles à cinq chaînons l'angle β prend en



effet une valeur notablement plus faible que celle normale de 120° requise par une hybridation sp^2 .

Cette contrainte provoque vraisemblablement une rehybridation; il en résulte que les liaisons C-C de ce cycle ont un caractère p accentué, et les liaisons C-C juxtanucléaires appartenant au cycle pyrazole, acquièrent davantage de caractère s.

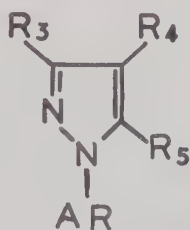
Cette nouvelle redistribution des électrons dans l'hétérocycle doit entraîner une diminution de basicité.

Il faut d'autre part noter que le caractère double liaison de la liaison C-C commune aux deux cycles est plus accentué dans l'acide conjugué que dans la base ; l'équilibre base $\rightleftharpoons$ acide conjugué est donc déplacé en faveur de la base lorsque le cycle associé au noyau pyrazole est à cinq chaînons, alors que l'inverse intervient pour un cycle saturé à six chaînons.

.N-ARYLPYRAZOLES.

Il nous a paru intéressant d'étudier les variations de basicité résultant de l'introduction d'un groupe aryle en position 1 des pyrazoles. La faible basicité des N-paranitro-phényl (pNP), N-dinitro-2' 4' phényl (DNP) et N-trinitro-2' 4' 6' phényl (TNP) pyrazoles nous a conduit à utiliser la méthode spectrophotométrique de NAVQUI et FERNANDO (25) décrite dans le chapitre I. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 23, dans lequel nous avons également inclus des données concernant quelques N-phénylpyrazoles.

Tableau 23 : Pk_a des N-arylpurazoles.



N°	AR	R ₃	R ₄	R ₅	pK ⁺	N°	AR	R ₃	R ₄	R ₅	pK ⁺
58	pNP	H	H	H	-0,65 ⁺ 0,04	70	DNP	H	CH ₃	H	-0,90 ⁺ 0,05
59	pNP	CH ₃	H	H	0,14 ⁺ 0,03	71	DNP	H	H	CH ₃	-0,13 ⁺ 0,05
60	PNP	H	CH ₃	H	-0,16 ⁺ 0,03	72	DNP	CH ₃	CH ₃	H	-0,10 ⁺ 0,03
61	pNP	H	H	CH ₃	0,62 ⁺ 0,05	73	DNP	H	CH ₃	CH ₃	0,20 ⁺ 0,05
62	pNP	CH ₃	CH ₃	H	0,51 ⁺ 0,03	74	DNP	CH ₃	H	CH ₃	0,55 ⁺ 0,04
63	pNP	H	CH ₃	CH ₃	1,08 ⁺ 0,04	75	DNP	CH ₃	CH ₃	CH ₃	0,70 ⁺ 0,09
64	pNP	CH ₃	H	CH ₃	1,50 ⁺ 0,05	76	TNP	H	H	H	-2 ⁺ 0,1
65	pNP	CH ₃	CH ₃	CH ₃	1,87 ⁺ 0,05	77	C ₆ H ₅	H	H	H	0,44 ⁺ 0,04
66	DNP	H	H	H	-1,40 ⁺ 0,05	78	C ₆ H ₅	H	Cl	H	-1,40 ⁺ 0,03
67	DNP	CH ₃	H	H	-0,28 ⁺ 0,05	79	C ₆ H ₅	H	Br	H	-1,32 ⁺ 0,05
68	DNP	C ₂ H ₅	H	H	-0,42 ⁺ 0,05						
69	DNP	T- ₄ H ₉	H	H	-0,60 ⁺ 0,05						

.Site de protonation.

Bien qu'aucune détermination expérimentale n'ait été effectuée, la présence en position 1 d'un groupement aryle à effets -I, -M, doit encore plus favoriser la protonation en 2 que dans le cas des N-alkylpyrazoles.

.Etude de la basicité des N-arylpazoles.

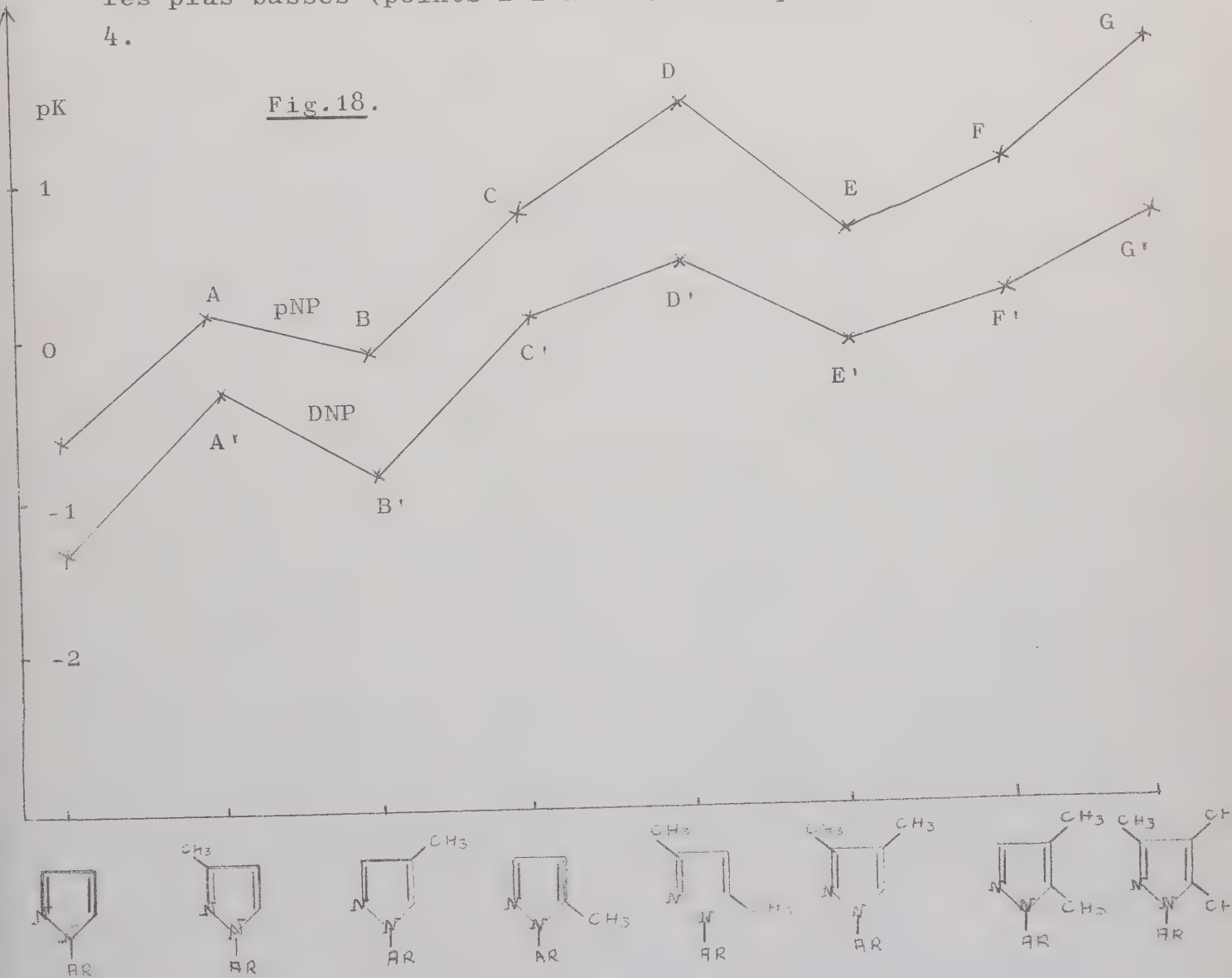
Le remplacement d'un méthyle par un phényle s'accompagne d'une diminution de basicité importante, conformément à l'effet -I, -M d'un tel groupement : $\Delta pK^1_{C_6H_5} = -1,64$.

La diminution de basicité est accentuée par introduction de groupements nitro, fortement attracteur d'électrons par effet -I, -M. Ainsi le N-trinitro-2' 4' 6' phénylpazole (n°76) est moins basique que le N-dinitro-2' 4' phénylpazole (n°66), lequel est moins basique que le N-p-nitrophénylpazole (n°58). La différence de pK existe également lorsqu'on compare entre eux les composés identiquement substitués par des méthyles sur le noyau pyrazole (couples 67-59, 70-60, 71-61 etc...).

Ces constatations apparaissent clairement dans la fig.18. Les courbes se développent les unes au-dessus des autres sans présenter d'anomalies. Toutes les valeurs de pK des pyrazoles substitués en série pNP sont supérieures aux valeurs de leurs homologues en série DNP.

Quelle que soit sa position sur le noyau pyrazole, un méthyle augmente la basicité ; toutes les valeurs des pyrazoles monométhylés se situent au-dessus de -0,65 en série pNP, -1,40 en série DNP ; le pK augmente en fonction du nombre de substituants et le composé le plus basique est le triméthyl-3, 4,5 pyrazole pour chacune des séries (n° 65, 75).

De l'examen de la fig.18 il ressort que les valeurs les plus élevées (points D G D' G') correspondent à des pyrazoles présentant des substituants en 5, tandis que les valeurs les plus basses (points B E B' E') correspondent à la position 4.



Effet des méthyles en série N-p-nitrophénylpyrazole.

Effet du méthyle en 3.

$$(51) - (50) = 0,79$$

$$(54) - (52) = 0,67$$

$$(56) - (53) = 0,88$$

$$(57) - (55) = 0,79$$

$$\Delta pK_{CH_3}^3 = 0,8 \pm 0,1$$

Effet du méthyle en 4.

$$(52) - (50) = 0,49$$

$$(54) - (51) = 0,37$$

$$(55) - (53) = 0,46$$

$$(57) - (56) = 0,37$$

$$\Delta_{\text{pK}}^4_{\text{CH}_3} = 0,42 \pm 0,07$$

Effet du méthyle en 5.

$$(53) - (50) = 1,27$$

$$(55) - (52) = 1,24$$

$$(56) - (51) = 1,36$$

$$(57) - (54) = 1,36$$

$$\Delta_{\text{pK}}^5_{\text{CH}_3} = 1,30 \pm 0,06$$

- Un méthyle en 3, augmente la basicité de 0,8 unité de pK. L'accroissement est le même pour le méthyle en 3 (5) des pyrazoles NH ($\Delta \text{pK} = 0,80 \pm 0,03$), et le méthyle en 3 des pyrazoles N-CH₃ ($\Delta \text{pK} = 0,8 \pm 1$. pages 67, 84). L'intervention d'effets stériques résultant de l'encombrement simultané des positions 1,3 voisines de l'azote doit donc être écarté.

- Un méthyle en 4, augmente seulement le pK de 0,42, sensiblement de la même valeur que les pyrazoles N-CH₃ ($\Delta \text{pK} = 0,44 \pm 0,03$. page 85).

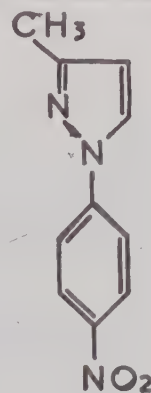
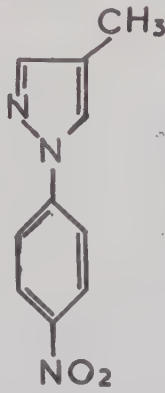
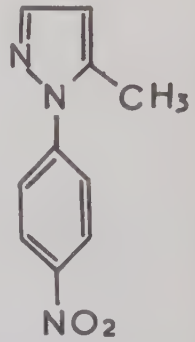
La différence, nous l'avons déjà vu précédemment, peut être attribuée à l'absence des effets d'hyperconjugaison en position 4.

- Un méthyle en 5, augmente considérablement le pK ($\Delta \text{pK} = 1,30$) alors que dans les pyrazoles N-CH₃, il n'y a pas de différences sensibles entre les diméthyl-1,3 et diméthyl-1,5 pyrazoles (page 81 N° 37, 38).

L'accroissement supplémentaire ($1,30 - 0,8 = 0,5$ unité de pK) peut être attribué à l'inhibition stérique de la résonance. Le groupe méthyle en 5, par encombrement stérique avec l'hydrogène en ortho du phényle, entrave la planéité, et par suite la conjugaison entre la partie pyrazole et la partie nitrobenzène de la molécule. Si l'effet -I subsiste, l'effet mésomère attracteur (-M) de la N-substitution diminue. Il en résulte une augmentation du caractère basique de l'azote substitué et par suite une augmentation de pK.

L'inhibition stérique de la résonance est également sensible dans les spectres U.V. (réf.71).

Tableau 24 : Absorption U.V. de pNP -1 pyrazoles dans $\text{CH}_3\text{-OH}$.

				
λ_{max}	312-314	323	323	299
ϵ	17 400	17 800	-	11 000

Le N-paranitro phénylpyrazole présente un sommet à 312 m_μ ($\epsilon = 17\,400$) attribuable à la conjugaison totale de la molécule. En l'absence d'effets stériques, l'introduction de groupements méthyles sur l'hétérocycle, devrait produire un effet bathochrome, ce que l'on observe effectivement pour les positions 3 et 4. Par contre, une substitution en 5 provoque des effets hypsochrome et hypochrome importants par rapport à l'isomère substitué en 3, en raison de la diminution de planéité

résultant de l'encombrement stérique entre le méthyle en 5 et l'hydrogène en ortho du phényle.

Ainsi l'évolution de la basicité et le comportement U.V., lorsque l'on introduit alternativement ou simultanément des substituants sur le pyrazole et le phényle, montre l'influence d'un noyau sur l'autre, c'est-à-dire l'existence d'une conjugaison importante entre les 2 cycles (réf.72), qui intervient d'ailleurs également dans le cas des N-arylimidazoles (réf.73).

Effet des méthyles en série N-dinitro-2' 4' phénylpyrazole.

Effet du méthyle en 3.

$$(59) - (58) = 1,12$$

$$(62) - (60) = 0,80$$

$$(64) - (61) = 0,68$$

$$(65) - (63) = 0,50$$

$$\Delta_{\text{pK}}^3_{\text{Me}} = 0,8 \pm 0,3$$

Effet du méthyle en 4.

$$(60) - (58) = 0,50$$

$$(62) - (59) = 0,18$$

$$(63) - (61) = 0,33$$

$$(65) - (64) = 0,15$$

$$\Delta_{\text{pK}}^4_{\text{Me}} = 0,3 \pm 0,15$$

Effet du méthyle en 5.

$$(61) - (58) = 1,27$$

$$(63) - (60) = 1,10$$

$$(64) - (59) = 0,83$$

$$(65) - (62) = 0,15$$

$$\Delta_{\text{pK}}^5_{\text{Me}} = 1 \pm 0,3$$

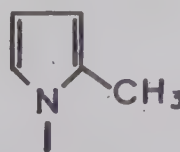
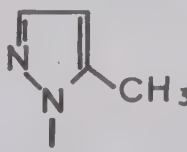
En série DNP -1 pyrazole, les accroissements de pK sont très irréguliers, ce qui aboutit à une grosse indétermination sur les Δ pK, excluant toute possibilité d'additivité.

On peut néanmoins assigner aux Δ pK une valeur moyenne rendant compte de l'amplitude des effets.

Dans ces conditions, on peut considérer que l'effet d'un méthyle en positions 3 et 4, est du même ordre de grandeur que celui rencontré dans toutes les autres séries de composés étudiés. En outre en position 3 le remplacement du méthyle, par l'éthyle..., le t-butyle dont les effets inductifs vont en croissant, se traduit par une diminution de basicité (n°67, 68, 69, tableau 23) comme dans la série des alkyl -2 pyridines (réf.59), résultat attribuable à un empêchement stérique à la solvation.

En position 5, on serait tenté de conclure à un effet plus important qu'en série pNP-1 pyrazole, du fait de l'encombrement apparemment supplémentaire introduit par un groupement nitro en ortho. Etant donné cependant l'indétermination importante sur le Δ pK⁵ ($\pm 0,3$) il est nécessaire de comparer les composés directement^{CH} entre eux (tableau 25).

Tableau 25.

pK  58 pNP -0,65	 66 DNP -1,40
pK  61 pNP 0,62	 71 DNP -0,13

Dans ces conditions, qu'il s'agisse du N-p-nitrophénylpyrazole (58) du N-dinitro-2', 4' phénylpyrazole (66), l'introduction d'un méthyle en 5 (composés 61 et 71) s'accompagne du même accroissement de pK :

$$\Delta pK_{CH_3}^5 = 1,27.$$

En d'autres termes la diminution de pK entre 58 et 66 par suite de l'introduction d'un groupement NO₂ en ortho est la même que celle entre 61 et 71 ($\Delta pK = -0,75$). En outre le comportement U.V. des pNP pyrazoles est identique à celui des DNP pyrazoles (réf.71). Rappelons les résultats de HALEVI et NUSSIM (29) qui attribuent à l'inhibition stérique de la résonance, la diminution moins importante de basicité des dérivés N-CH₃ des nitroanilines, comparativement aux dérivés N.H.

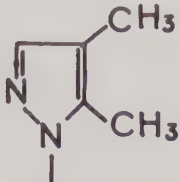
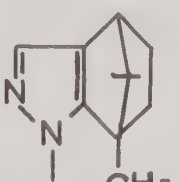
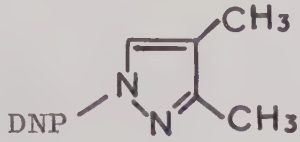
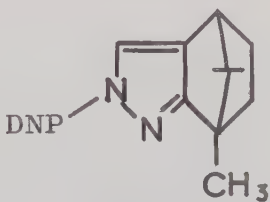
. dinitro-2' 4' aniline	$\frac{pK}{-4,56}$
. trinitro -2' 4' 6' aniline	-9,41
. N-méthyl dinitro -2' 4' aniline	-4,8
. N-méthyl trinitro -2' 4' 6' aniline	-5,83

Dans notre cas il semblerait donc que l'inhibition stérique de la résonance entre le nitro en ortho et le méthyle en 5 (N° 71) n'est pas plus importante que celle entre le nitro en ortho et l'hydrogène en 5 -(n° 66).

La molécule 66 doit présenter une inhibition stérique de la résonance telle, que seuls des groupements très encombrants comme le T-butyle permettraient éventuellement de l'accroître.

L'inhibition stérique de la résonance est également illustrée par la différence de basicité importante entre les 2 isomères 80 et 81 du DNP campho-pyrazole (tableau 26). En outre l'étude de ce couple d'isomères constitue un exemple de compétition entre deux effets : la tension stérique et l'inhibition stérique de la résonance.

Tableau 26.

 73 DNP pK 0,20	 80 DNP 0,36
 72 DNP pK -0,10	 81 DNP -1,0

L'isomère 80 présente un encombrement stérique important, provenant du recouvrement des rayons de VAN DER WAALS des atomes en contact : CH_3 et NO_2 . Dans ces conditions l'inhibition stérique de la résonance est beaucoup plus importante que celle de l'isomère 81, dont la configuration ne présente aucun empêchement stérique. Il en résulte, malgré une tension plus grande, une basicité plus élevée ($\text{pK} = 0,36$).

Par contre la comparaison des pK_a des composés 72 et 81, montre qu'en l'absence d'inhibition stérique de la résonance notable, la tension de l'isomère 81 est responsable de la diminution de pK : $\Delta \text{pK} = (81) - (72) = -0,90$, tandis que l'on observe une variation opposée pour le couple 80-73 :

$$\Delta \text{pK} = + 0,16.$$

.N-ARYLIMIDAZOLES.

La solubilité et la basicité relativement élevées des imidazoles substitués sur l'azote en 1 par des groupes aryles, nous ont permis de déterminer les pK au moyen de la méthode potentiométrique décrite dans le chapitre I. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 27 ci-dessous.

Tableau 27 :

N°	NOMS des composés	pK
82	N-phénylimidazole	5,83 $\pm$ 0,02
83	O-nitrophényl-1 imidazole	5,08 $\pm$ 0,04
84	m-nitrophényl-1 imidazole	5,07 $\pm$ 0,03
85	p-nitrophényl-1 imidazole	4,90 $\pm$ 0,03
86	Méthyl-2 O-nitrophényl-1 imidazole	6,17 $\pm$ 0,03
87	Diméthyl-2 4 O-nitrophényl-1 imidazole	6,6 $\pm$ 0,1
88	Dinitro-2' 4' phényl-1 imidazole	4,30 $\pm$ 0,02
89	Méthyl-2 dinitro-2' 4' phényl-1 imidazole	5,38 $\pm$ 0,03
90	Méthyl-4 dinitro-2' 4' phényl-1 imidazole	4,84 $\pm$ 0,03
91	Diméthyl-2, 4 dinitro -2' 4' phényl-1 imidazole	5,90 $\pm$ 0,03
92	Trinitro-2' 4' 6' phényl - 1 imidazole	2,7 $\pm$ 0,1

Site de protonation.

Comme dans le cas des N-arylpurazoles, il semble évident que la présence en position 1 d'un groupe aryle doit encore plus favoriser la protonation en 3 que dans le cas des N-alkylimidazoles.

L'introduction d'un groupe phényle sur le noyau imidazole, provoque comme dans le cas du pyrazole, une diminution de la basicité.

Cette constatation a déjà été faite par KIRBY et NEUBERGER (6) à partir des déterminations de pK des phényl imidazoles :

- . phényl -2 imidazole pK = 6,39
- . phényl -4 (5)imidazole pK = 6,00

sans apporter d'explication cependant à la différence de basicité entre les deux isomères.

La basicité plus importante du phényl -2 imidazole peut être attribuée à la forte stabilisation par résonance du cation où la distribution de la charge positive est symétrique.

En position 1, le remplacement d'un méthyle par un phényle diminue considérablement le pK : $\Delta pK_{C_6H_5}^1 = -1,26$. Comparativement à la N-phénylation du pyrazole cette diminution est cependant moins importante ($\Delta pK_{C_6H_5}^1 = -1,64$, page 92)

Cette différence peut être le résultat de plusieurs effets :

- L'éloignement des deux atomes d'azote dans le cas de l'imidazole entraîne une réduction de l'effet du phényle au voisinage de l'azote protoné.
- L'empêchement stérique à la solvatation, inexistant dans le cas des imidazoles à cause de la distance entre les deux atomes d'azote, peut jouer un rôle dans le cas des pyrazoles comme cela a été vu lors de l'étude de la N-alkylation des azoles (cf. page 83).

L'inhibition stérique de la résonance reconnue plus importante (73) dans le phényl - 1 imidazole, en raison d'un

type d'encombrement différent. (L'interaction entre l'hydrogène et hydrogène est plus forte que l'interaction entre doublet libre de l'azote et hydrogène). Des interactions analogues ont été montrées dans les N-pNP et N-DNP triazoles 1,2,4 (74).

Pour des raisons identiques, le phényl-1 imidazole est moins conjugué ($\epsilon = 8500$) que le phényl-1 pyrazole ($\epsilon = 14\ 000$).

L'introduction d'un groupement NO_2 sur le noyau phényle, diminue différemment le pK suivant la nature de l'isomère. Le produit le moins basique des N-mononitrophénylimidazoles est l'isomère para. (n° 85, tableau 27).

Les pK des composés directement comparables, les N-alkyl nitroanilines n'ont pas été tous déterminés. En particulier on ne connaît pas la valeur de l'isomère ortho.

		<u>pK</u>	<u>Réf.</u>
I	N,N - diméthyl -2 nitroaniline	-	
II	N,N - diméthyl -3 nitroaniline	2,62	(78)
III	N,N - diméthyl -4 nitroaniline	0,60	(78)

(Les pK des nitroanilines bien que tous connus (75) ne sont pas comparables du fait de l'absence d'inhibition stérique de la résonance (76). De tels effets n'apparaissent que dans les N-alkyl nitroanilines).

Pour les composés II et III l'évolution est la même que dans le cas des N-arylimidazoles (n° 84 et 85, tableau 27). En position méta les effets de résonance ne sont pas significatifs, seul intervient l'effet inductif, d'où la basicité plus élevée des isomères méta-nitro dans chacune des séries.

Les résultats U.V. concernant les N-mononitrophénylimidazoles (73) montrent que le groupe NO_2 en ortho provoque une rupture de la conjugaison entre le cycle benzénique et le noyau imidazole.

Les isomères méta et para-nitro présentent des sommets à 299 m μ et 238 m μ , tandis que l'isomère ortho-nitro ne présente aucun sommet de conjugaison par suite de l'effet stérique du groupe NO₂. Il en résulte une diminution de la planéité qui atténue l'effet mésomère attracteur de la N-substitution, et par suite un relèvement de la basicité.

L'inhibition stérique de la résonance est tellement importante qu'elle relève suffisamment le pK jusqu'à le rendre égal à celui de l'isomère méta ; une valeur supérieure ou inférieure n'aurait pas été surprenante et le fait que les deux pK soient identiques doit être considéré comme une coïncidence (n° 83 et 84, tableau 27).

La diminution de pK par introduction de plusieurs groupements NO₂ sur le noyau phényle est en accord avec l'interprétation usuelle. L'effet -I, -M du groupe aryle est fonction du nombre de substituants attracteurs d'électrons, ainsi que le montre le tableau 28 ci-dessous, en considérant successivement chacune des colonnes. Comme dans toutes les autres séries de composés étudiés, l'ensemble des composés N-mononitrophényl est moins basique que l'ensemble des composés N-dinitrophényl, etc...

Tableau 28 :

	pK		pK		pK		pK
N - O.N.P. imidazole	5,08	N-p.N.P. imidazole	4,90	N-p.N.P. diméthyl -2 4 imidazole	6,6	N-O.N.P. méthyl -2 imidazole	6,17
N - D.N.P. imidazole	4,30	N-D.N.P. imidazole	4,30	N-D.N.P. diméthyl -2 4 imidazole	5,90	N-D.N.P. méthyl -2 imidazole	5,38
N - T.N.P. imidazole	2,7						

.EFFETS DES SUBSTITUANTS SUR LE NOYAU
IMIDAZOLE.

1/ Effet du méthyle en 4.

Un méthyle en 4 augmente le pK de 0,53 unité en série N-D.N.P. imidazole [(90) - (88) = 0,54 ; (91) - (89) = 0,52]. Il n'y a pas d'exemples permettant de calculer dans cette même position, l'accroissement de pK apporté par un méthyl en série mononitrophényl - 1 imidazole, et trinitro phényl - 1 imidazole. Cependant on peut penser à priori, que 0,5 constitue l'ordre de grandeur pour tous les N-aryles imidazoles, étant donné que l'on retrouve la même valeur en série NH, et également à cause des analogies avec les séries homologues du pyrazole.

En position 4, l'effet +I est responsable de l'accroissement de basicité observé.

2/ Effet du méthyle en 2.

L'introduction d'un méthyle en 2, s'accompagne d'une augmentation de basicité voisine de l'unité.

Elle est de :

- . (86) - (83) = 1,09 en série N - O.N.P. imidazole,
- . (89) - (88) = 1,08 en série N - D.N.P. imidazole.

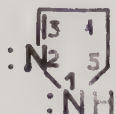
L'accroissement est plus important qu'en position 4. Il peut être dû à la somme de plusieurs effets.:

- a) - superposition des effets inductifs et d'hyperconjugaison.
- b) - effet d'inhibition stérique de la résonance, que provoque un méthyle en 2 avec le groupe NO₂ en ortho (73).

Enfin, la différence de pK entre les composés 91 et 90 (Δ pK = 1,06) est sensiblement la même que la différence de pK entre les composés 89 et 88 (Δ pK = 1,08), ce qui semble indiquer l'amorce d'une règle d'additivité comme dans le cas des imidazoles non substitués à l'azote (6).

CHAPITRE III.

PYRAZOLINES -2.



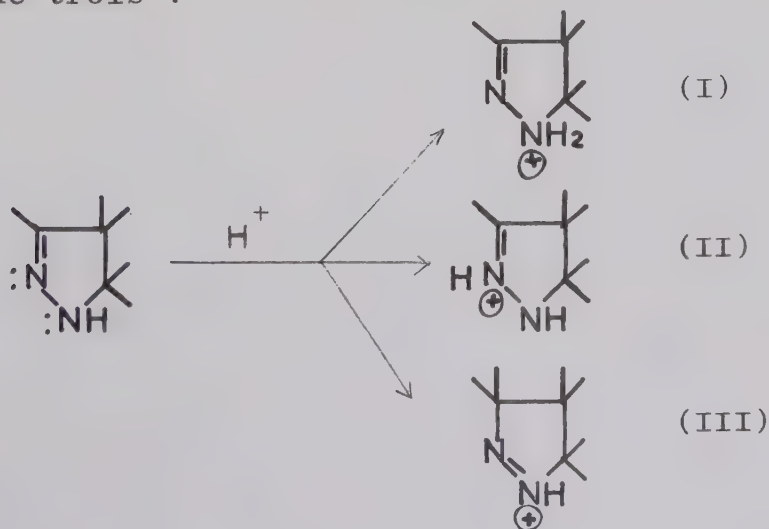
A la différence des pyrazoles, les positions 3 et 5 des pyrazolines-2 ne sont pas identiques. Une différence également essentielle est que dans les pyrazolines le caractère aromatique du noyau disparaît ; les doublets libres des azotes moins délocalisés sont plus aptes à fixer les protons. Il s'en suit une basicité plus grande :

- Pyrazolines pK # 5
- Pyrazoles pK # 3.

En outre, la densité électronique étant plus importante au voisinage de la double liaison, cela laisse prévoir des effets polaires moins marqués dans la position lointaine 4, mais des effets stériques éventuels en position 5.

.Site de protonation des pyrazolines -2.

Comme en série pyrazole, l'interprétation des pK_a est inséparable de la connaissance précise du site de protonation. Les possibilités de protonation pouvant être prévues à priori sont au nombre de trois :



.La protonation en 1 (structure I) et la protonation en 2 (structure II) du fait de l'existence des doublets non partagés de chacun des azotes. La protonation en 3 peut être également envisagée en raison de la réactivité importante des pyrazolines dans cette position, et de leur comportement de type énamine(77):



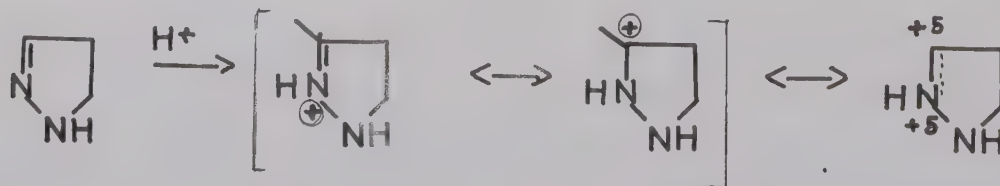
.La structure (III) paraît cependant peu vraisemblable (77) étant donné qu'en milieu acide les pyrazolines - 1 s'isomérisent facilement en pyrazolines -2.

Les spectres R.M.N. des sels de triméthyl -3,5,5,pyrazoline dans le $CDCl_3$, le D.M.S, et le $ClH(N)$ montrent dans tous les cas la présence d'un CH_3 fixé sur un carbone éthylénique ce qui exclu la structure III, et élimine en même temps l'éventualité d'une hydratation covalente du cation.

.La structure I correspond au mode de protonation attendu en raison du caractère basique plus accentué des amines secondaires (azote sp^3) .

(La pipéridine $pK = 11,2$ est beaucoup plus basique que la pyridine $pK = 5,20$).

Cependant la protonation en 2 est en accord avec la plus grande stabilisation par résonance de II par rapport à I. En effet, d'une façon générale la protonation conduit à l'acide conjugué le plus stabilisé par résonance, or, c'est uniquement pour l'acide résultant de la protonation en 2 que l'on peut écrire une répartition des charges positives :



Par contre la disparition en milieu acide de la bande d'absorption U.V. se situant à 225 - 230 m μ ($\epsilon = 4000$) peut être interprétée également avec une protonation en 1 et une protonation en 2.(77).

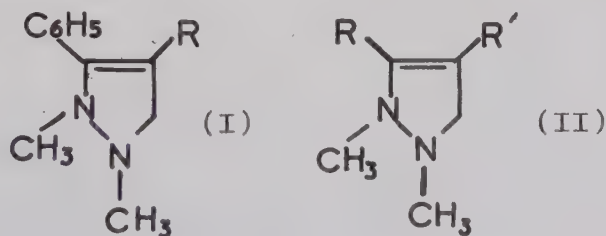
En outre l'étude de la basicité des pyrazolines montre qu'il est possible d'envisager :

- une protonation en 2 dans le cas précis des alkyls-3 pyrazolines [diminution sensible de pK_a quand on passe de la méthyl-3 pyrazoline à la tertibutyl-3 pyrazoline (cf. tableau 29), plus compatible avec une protonation en 2 (effet stérique contrebalançant l'effet polaire) qu'avec une protonation en 1].
- une protonation en 1 dans le cas des N-CH₃ pyrazolines (diminution de pK_a accompagnant généralement le passage d'une amine secondaire à une amine tertiaire).

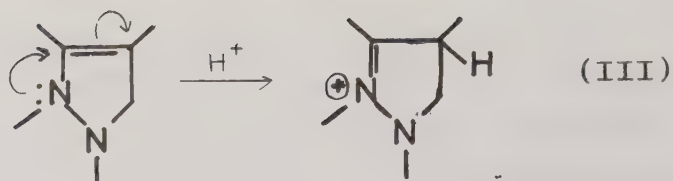
Enfin, NARDELLI et FAVA (78), KOST et GRANDBERG (79) admettent une protonation en 1 sans en fournir cependant une démonstration formelle.

Des résultats récents (JACQUIER et ELGUERO (80) permettent de conclure à une protonation en 1.

L'étude des spectres R.M.N. des pyrazolines-3 de type (I) et (II)



démontre que la protonation du groupement ène-hydrazine conduit à des acides conjugués de structure III.



et dont l'absorption dans l'U.V. écarte toute possibilité d'interaction coulombienne pouvant inhiber la conjugaison $p - \pi$.

Par étude comparative des spectres dans l'U.V. des pyrazolines - 3 et pyrazolines - 2 (les sels de pyrazolines - 2 ne présentant aucun maximum entre 200 et 300 $m\mu$, quel que soit le solvant) les auteurs (80) montrent sans ambiguïté que le proton se fixe constamment sur l'azote en 1, qu'il s'agisse de pyrazolines N-H ou N-CH₃.

C'est sur cette base que nous interpréterons l'évolution des pK_a des pyrazolines-2 en fonction des différents substituants.

L'intérêt de la détermination des pK_a des pyrazolines-2, réside dans l'étude des interactions entre deux atomes d'azote vicinaux dans des états d'hybridation différents : un azote planaire doublement lié sp^2 , un azote trigonal à caractère proche de sp^3 . Il n'existe pas dans la littérature d'étude systématique de ce problème.

Les seuls résultats connus sont ceux de GRANDBERG et KOST (79) qui ont comparé les basicités de quatre pyrazolines par mesure du pH de leurs solutions méthanoliques.

[phényl-5 pyrazoline $pH = 8,23$; méthyl-3 phényl-5 pyrazoline $pH = 6,48$; phényl-3 méthyl-5 pyrazoline $pH = 5,52$. phényl-3 pyrazoline. $pH = 6,46$.

Nous avons montré à propos des pyrazoles (cf. pages 73-74) que cette méthode donne des indications limitées et assez critiquables.

Excepté le cas des dinitro-2' 4' phénylhydrazones (81) les pK des hydrazones, seuls composés à présenter ces deux types d'azote, ne sont pas calculables en raison de leur clivage en milieu acide.

Les pyrazolines sont des substances fragiles et dans le mesure du possible, les déterminations de pK ont été effectuées sur les sels correspondants par la méthode potentiométrique.

Les valeurs obtenues sont classées dans le tableau 29 ci-dessous.

Les écarts plus importants de certains pK sont dûs au fait, que l'on n'a pas obtenu des sels cristallisés.

Tableau 29 : pK des Pyrazolines-2.

N°	R ₁	R ₂	R ₄	R ₅	pK _a	N°	R ₁	R ₃	R ₄	R ₅	pK _a
94	H	H	H	H	4,62 [±] 0,03	104	H	CH ₃		CH ₃ CH ₃	5,19 [±] 0,03
95	H	CH ₃	H	H	5,56 [±] 0,05	105	H	CH ₃	H	C ₆ H ₅	4,26 [±] 0,04
96	H	C ₂ H ₅	H	H	5,47 [±] 0,06	106	H	H	H	C ₆	4,16 [±] 0,02
97	H	C ₄ H ₉	H	H	5,35 [±] 0,05	107	H	H	H	C ₅	4,20 [±] 0,03
98	H	H	CH ₃	H	4,58 [±] 0,04	108	H	CH ₃	H	C ₆	5,17 [±] 0,03
99	H	C ₆ H ₅	H	H	4,46 [±] 0,02	109	H	Br	H	C ₆	2,68 [±] 0,04
100	CH ₃	H	H	CH ₃	3,56 [±] 0,05	110	H	C ₆ H ₅	H	CH ₃	4,27 [±] 0,04
101	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃ CH ₃	4,68 [±] 0,03	111	H	CH ₃	C ₆ H ₅	H	4,62 [±] 0,04
102	CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	3,50 [±] 0,06	112	CH ₃	CH ₃	H	H	4,85 [±] 0,05
103	H	H	H	CH ₃	4,30 [±] 0,04						

.Effet d'un azote voisin sur le pK de bases non aromatiques.

La phénylhydrazine de $pK = 5,27$ (82) ; $= 5,20$ (83) ; $= 5,28$ (résultat personnel) est une base considérablement plus faible que l'hydrazine : $pK = 7,93$ (84) ; $= 8,07$ (85)

ou l'ammoniac : $pK = 9,25$ (86) ; $= 9,22$ (87)

Selon FISCHER, HAPPER et VAUGHAN (83), le pK de l'hydrazine est anormal. En effet, le remplacement d'un hydrogène de l'ammoniac par un groupement amino, très fortement attracteur d'électrons, devrait considérablement diminuer la basicité de la molécule. Or, le pK n'est que d'environ une unité plus faible, ce qui suggère l'intervention d'un effet compensateur, qui aurait pour origine la très forte répulsion intervenant entre les orbitales p occupées des atomes d'azotes liés. Cet effet provoque un accroissement de la basicité, car une telle répulsion est absente dans l'acide conjugué.

Pour la phénylhydrazine, qui se protone sur le NH_2 (88), FISCHER et COLL considèrent que cette répulsion est atténuée par l'interaction entre l'orbitale p du groupe NH et les orbitales π du noyau aromatique. L'effet -I du NH est donc moins compensé que dans le cas de l'hydrazine, ceci se reflète dans la plus grande diminution du pK_a que celle normalement attendue par la seule introduction d'un groupe phényle éloigné du site de protonation.

Cette affirmation suppose que le volume sp^3 de l'azote est supérieur à celui de l'hydrogène.

Le problème de l'encombrement du doublet de l'azote est très discuté.

BARTON et COOKSON (89) concluent que le processus de réduction stéréospécifique des cations indique qu'une paire d'électrons a un volume stérique plus grand que l'hydrogène, et moins important que celui d'autres substituants.

D'autre part ARONEY et LE FEVRE (90) considèrent le volume du doublet de l'azote proche de celui d'un méthyle, alors que BROWN et KATRITZKY (91) le considèrent comme proche de celui d'un proton.

Récemment encore, CLAXTON (92) pense que ce doublet n'a pas un caractère sp^3 , mais un caractère s, tandis que HALLINGER et CARPENTER (93) montrent par des considérations de moments dipolaires que l'on doit considérer le doublet comme faisant partie intégrante de l'atome d'azote, et ne lui donner aucune dimension finie.

Ces positions contradictoires ne permettent pas d'accepter sans réticence l'interprétation de FISCHER et COLL. (83).

Il faut noter d'autre part que le ΔpK entre la méthylamine ($pK = 10,64$) et la symdiméthylhydrazine ($pK = 7,52$) est environ trois fois plus élevé que celui intervenant entre l'ammoniac et l'hydrazine. Cet écart devient supérieur à 4 pour le couple diméthylamine ($pK_a = 10,8$) - tétraméthylhydrazine ($pK_a = 6,30$) où l'effet compensateur devrait également jouer. Ceci indique le caractère limité de l'hypothèse de FISCHER et COLL. (83) qui ne rend pas compte en particulier de la diminution de basicité des hydrazines par introduction de groupes alkyles (85). Ce fait n'a pas encore reçu d'explication satisfaisante. La basicité de la phényl-1, méthyl-1 hydrazine $pK_a = 4,81$ (résultat personnel) également en opposition avec le résultat prévu à partir du caractère donneur d'électrons d'un groupe méthyle s'inscrit dans la même évolution.

Il n'est malheureusement pas possible d'effectuer une comparaison analogue entre la pyrrolidine et la pyrazolidine, le pK de cette dernière n'étant pas connu, et pas suite de déterminer avec certitude la diminution de basicité introduite dans un cycle à cinq chaînons par un groupe NH vicinal.

Etant donné cependant l'analogie de pK entre la pyrrolidine [pK = 11,27 (94)] et la diéthylamine [pK = 10,98 (87); = 11,09 (70)] on peut vraisemblablement supposer que le pK de la pyrazolidine aura le même ordre de grandeur que celui de la sym-diéthylhydrazine, soit environ 7,8 [HINMAN (85)].

La pyrazoline-2 (pK = 4,62) présente donc par rapport au produit saturé correspondant, une forte diminution de basicité : (Δ pK $\neq$ -3,2) . Plusieurs facteurs peuvent être avancés pour rendre compte de ce fait :

- L'effet -I de la double liaison en α de l'azote saturé, indépendamment de la présence d'un 2° hétéroatome en position 2, que la différence de force basique entre la quinuclidine



et la dihydro-2 quinuclidine



permet d'apprécier.

Dans cette dernière, le recouvrement de l'orbitale oléfinique π avec l'orbitale 2 p de l'azote est minimum ; dans ces conditions l'interaction électrostatique entre l'azote et la double liaison est exempte de toute résonance du type vinylamine, et l'on observe une diminution de basicité :
pK = 9,82 par rapport au produit saturé correspondant :
pK = 10,95. (95).

- L'effet -I de l'azote doublement lié comparable à celui d'un groupe NO₂ selon ALBERT (96).

Dans le cas où l'interprétation de FISCHER et COLL. (83) serait acceptable, on pourrait penser que l'effet attracteur de l'azote sp^2 par ailleurs plus important que celui d'un groupe NH, est en même temps moins compensé par la répulsion moindre intervenant entre orbitales p d'atomes d'azote dans des états d'hybridation différents ; ces effets agissant dans le même sens pourraient traduire la diminution de basicité observée.

-D'autre part, les pyrazolines-2 se comportent comme des énamines et la résonance du type I concourt à la diminution



de la basicité de l'azote en 1. Ceci revient à dire que l'acide conjugué est moins stabilisé par résonance que la base.

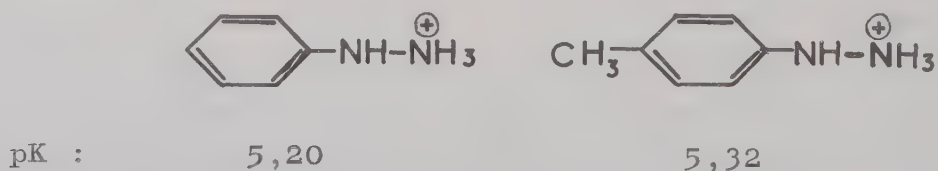
Ces considérations ne doivent cependant être utilisées qu'avec prudence. On connaît en effet très mal les effets électroniques s'exerçant entre deux atomes d'azote voisins, ou que l'un est susceptible de transmettre à l'autre. Nous avons déjà souligné l'anomalie des hydrazines, dont la basicité diminue lorsqu'on augmente le nombre de substitutions alkyles. Rappelons encore les résultats de ALBERT, GOLDACRE et PHILLIPPS (97) qui montrent que la pyridazine ($pK = 2,33$) est plus basique que la pyrimidine ($pK = 1,30$) alors qu'on pouvait s'attendre à l'inverse sur la base des effets inductifs ; par contre l'imidazole : $pK = 6,96$ (6).

ALBERT et COLL.(97) ont attribué la plus forte basicité de la pyridazine à une stabilisation du cation à l'état de dimère, avec deux liaisons hydrogène. Il serait souhaitable de comparer les basicités, de ces 2 diazines dans un solvant aprotique. Dans l'hypothèse où leur ordre relatif de basicité resterait le même, on pourrait envisager que dans la pyrimidine, l'azote en 3 exerce un effet -I, -M, alors que dans la pyridazine l'effet -I de l'azote en 2 est partiellement compensé par un effet +M.

et le triazole 1,2,4 : $pK = 2,30$ sont normalement plus basiques que le pyrazole : $pK = 2,52$ et le triazole 1,2,3 : $pK = 1,17$ respectivement (64). D'autres travaux sont donc nécessaires, avant qu'il soit possible de conclure notamment dans le cas où, comme dans les pyrazolines-2 les deux azotes voisins sont dans des états d'hybridation différents.

. Effet d'une substitution en 3.

L'introduction d'un méthyle en 3 s'accompagne d'une augmentation de basicité de l'ordre de une unité de pK .
[$\Delta pK = (95) - (94) = 0,94$ pour le couple méthyl-3 pyrazoline — pyrazoline ; $\Delta pK = (108) - (106) = 0,99$ pour le couple méthyl-3 pentaméthylène 5,5 pyrazoline — pentaméthylène 5,5 pyrazoline]. L'effet +I du méthyle provoque par délocalisation des électrons π de la liaison $C=N$, une modification de la densité électronique de l'azote en 2 qui est ensuite transmise à l'azote en 1 par un mécanisme inductif. Un tel effet inductif mésomériquement a déjà été signalé par FISCHER et COLL. (83) dans le cas d'arylhydrazines substituées en para par un groupe méthyle.



ou d'une façon générale par un groupe -M.

Dans la série des alkyls-3 pyrazolines (N° 95,96,97), l'évolution de la basicité ne correspond pas à l'ordre normal des effets inductifs des groupes alkyles, mais à leur classement selon l'ordre de BAKER-NATHAN. Cette observation n'implique pas

nécessairement l'intervention comme facteur essentiel d'une hyperconjugaison (98).

Rappelons cependant que dans la série de la pyridine, l'introduction d'un méthyle en position 4 provoque une augmentation de pK plus grande qu'en 3 ce qui est pris comme indication du rôle important joué par l'hyperconjugaison (59). Le pK ne subit ensuite pas de modification sensible lorsqu'on remplace le méthyle successivement par un éthyle, un isopropyle et un tertiobutyle, ce qui est interprété par BROWN et MIHM (59). FISCHER et GALLOWAY (57) comme provenant d'une compensation des effets inductifs et d'hyperconjugaison. En position 3, où les effets d'hyperconjugaison ne sont pas significatifs, mais où les substitutions sont relativement éloignées du centre basique, le passage de CH_3 à $\text{t-C}_4\text{H}_9$ ne provoque qu'une faible augmentation de pK : $\Delta \text{pK} = 0,14$ [BROWN et MIHM (59)].

Dans le cas d'une substitution phényle, il est souvent difficile de prévoir à priori l'évolution du pK. Le groupe phényle nous l'avons vu à propos des pyrazoles (p.71), est en effet faiblement attracteur d'électrons par effet inductif, et il peut également attirer ou fournir des électrons par effet mésomère (63).

En série pyrazoline, le dérivé phényl-3 ($\text{pK}=4,46$) est au contraire moins basique que la substance mère non substituée ($\text{pK}=4,62$) et donc à fortiori que le dérivé méthylé en 3. Ce résultat est normal, le phényle par son effet -M, -I favorisant une résonance du type I, et diminuant par suite la basicité de N^* .

* La comparaison de la méthyl-5 pyrazoline ($\text{pK}=4,30$) avec la phényl méthyl 5 pyrazoline ($\text{pK}=4,27$) pourrait conduire à penser que dans ce cas, l'introduction du phényle en 3 ne provoque aucune modification de basicité, à la suite par exemple d'une compensation d'effets électroniques. En fait ce serait admettre implicitement que l'effet du méthyle en 5 est constant (et additif). L'étude des substitutions en 5 effectuées dans un autre paragraphe rend cette hypothèse peu vraisemblable.

L'introduction en 3 d'un halogène attracteur d'électrons intervient dans le même sens et provoque une diminution encore plus importante ($\Delta pK^3_{Br} = (106) - (109) = -1,48$).

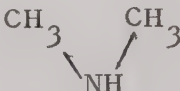
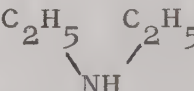
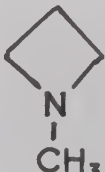
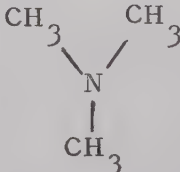
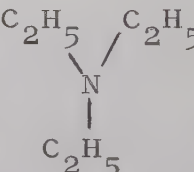
.Effet d'une substitution en 1.

Les pyrazolines N-méthylées sont moins basiques que les pyrazolines NH. La diminution de basicité est de :

- 0,75 pour le couple 100 - 103
- 0,51 pour le couple 104 - 101

Une diminution de basicité accompagne de façon générale le passage d'une amine secondaire à une amine tertiaire, (cf. tableau 30) qu'il s'agisse d'amines cycliques ou acycliques, l'acide conjugué étant moins stabilisé par solvatation.

Tableau 30 :

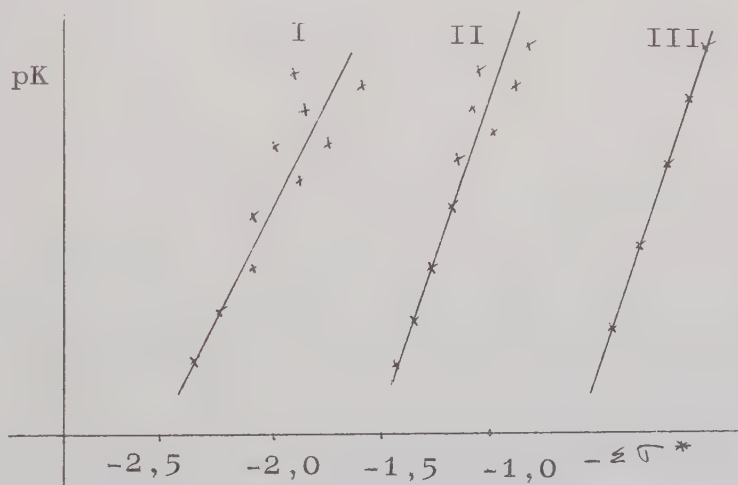
 pK: 8,04	 11,29	 11,30	 11,20	 10,64	 10,98
 pK: 7,86	 10,40	 10,40	 10,40	 9,76	 10,65
Réf. 62	62	62	62	99	99

Rappelons que HALL (99) étudie la variation de pK au moyen de l'équation de TAFT (100)

$$\text{Log } \frac{K}{K_0} = \sigma^* \rho^*$$

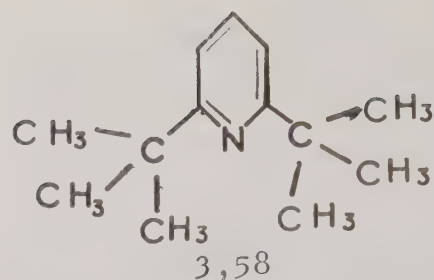
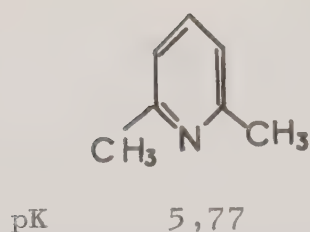
et montre que les amines primaires et secondaires sont sensibles aux effets stériques à la solvatation (points dispersés des droites I et II, fig. 19), Effets qu'il considère inexistants dans le cas des amines tertiaires (points alignés de la droite III).

Fig.19

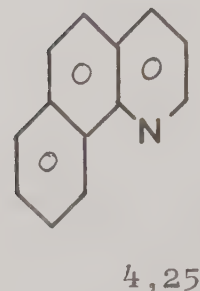
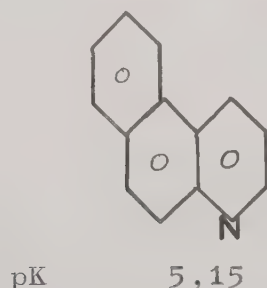


Les conclusions de HALL (99) sont cependant trop rigoureuses, car les composés étudiés ne présentent pas un encombrement stérique considérable. En fait si la solvatation des amines primaires et secondaires est importante à cause du nombre d'hydrogènes capables de former des liaisons hydrogènes, la solvatation des amines tertiaires ne peut pas être considérée comme nulle.

Lorsque les amines tertiaires ont des groupements volumineux importants, il est en effet possible de mettre en évidence des effets stériques à la solvatation, comme cela a été montré pour les pyridines (56)



les quinoléines (97)



et les amino-cholestanes (101).

En ce qui concerne les pyrazolines, nous pensons donc que la diminution de pK peut être attribuée à un encombrement stérique à la solvatation.

.Effet d'une substitution en 4.

Un méthyle en 4 n'exerce pratiquement aucun effet, en raison de l'éloignement du centre basique (couple 94-98). Par contre l'introduction d'un phényle en position 4 s'accompagne d'une diminution de basicité importante :

$$\Delta \text{pK} = (111) - (95) = 0,94.$$

Ce résultat inattendu par suite de l'absence d'effets stériques et mésomères peut s'interpréter par l'effet de champ exercé par le phényle [HALL (102)].

.Effet d'une substitution en 5.

L'introduction d'un alkyle en 5 amène une diminution de basicité. Cette diminution variable suivant les composés, montre que l'effet d'un méthyle en 5 n'est pas constant et additif.

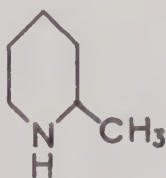
Elle est en effet de :

0,32 pour le couple 103-94 ; 0,19 pour le couple 110-99 ; 0,37 pour le couple 104-95.

Des variations analogues sont observées en série pyrrolidine et pipéridine, lorsque la position 2 est substituée par un alkyle (103).



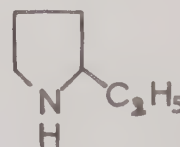
pK : 11,07



10,95



11,1



10,43

Intervenant en sens contraire de celui attendu sur la base des effets inductifs des groupes alkyles, cette évolution de la basicité est considérée comme ayant une origine stérique [ALBERT (96)]. Ceci a été confirmé par HALL (99) grâce aux résultats suivants : la basicité augmente de 10,13 pour la méthyl-1 piperidine, à 11,25 pour la pentaméthyl -1, 2, 2, 6, 6, piperidine. Cette augmentation de 1,12 unité de pK_a est d'origine strictement polaire, puisque les effets stériques ne sont pas significatifs pour les amines tertiaires*. En l'absence d'effets stériques on devrait observer le même accroissement en passant de la piperidine à la tétraméthyl-2, 2, 6, 6, piperidine ; cependant le ΔpK_a n'est que de 0,19 unité de pK_a ; il est clair que l'effet polaire est dans ce cas contrebalancé par un empêchement stérique à la solvation.

* Tout au moins pour les amines 3° de HALL ne présentant pas des groupements très volumineux.

Parallèlement en série pyrazoline on observe en passant de la diméthyl-1,5 pyrazoline à la tétraméthyl -1,3,5,5, pyrazoline un accroissement de pK_a de 1,13 unité (qui est nettement supérieur à l'augmentation provoquée par l'introduction d'un méthyl en 3). Par contre entre la méthyl-5 pyrazoline et la triméthyl-3,55 pyrazoline le ΔpK_a n'est que 0,89 unité de pK_a .

Ceci paraît mettre également en évidence l'intervention d'un effet stérique.

L'effet stérique est cependant plus faible que dans le cas des piperidines. On peut l'expliquer par une solvation moins importante des pyrazolines, pouvant provenir :

- a) - de la conformation différente des molécules,
- b) - de l'état d'hybridation sp^3 moins marqué de l'azote en 1 des pyrazolines.

Des considérations analogues sont applicables aux spiropyrazolines étudiées. Cependant la diminution de basicité dans de tels composés n'est guère plus importante que dans le cas des pyrazolines di-méthylées en 5. ($\Delta pK \neq -0,4$ pour les couples 106-94, 107-94, 108-95).

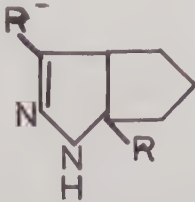
En fait la construction des spiropyrazolines à l'aide des modèles moléculaires DREIDING montre que l'encombrement stérique apporté par un groupe spiro en position 5 n'est pas plus important que celui apporté par un gem-diméthyle dans la même position.

Etant donné cependant la diminution encore inexpliquée de basicité des hydrazines par alkylation successive en α du centre basique, il semble plus prudent d'admettre provisoirement que les considérations stériques n'apportent qu'une explication partielle à des phénomènes complexes.

Signalons dans cet ordre d'idées les résultats récents de KOSSANYI (104) qui sont opposés aux nôtres en ce qui

concerne l'effet des substituants tant en position 3 qu'en position 5.

Tableau : pK des bicyclopypyrazolines.

				
R	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	C ₄ H ₉
pK	4,62	4,70	4,96	4,94

Des recherches effectuées par la série des triméthylènes-4,5 pyrazolines-2 par JACQUIER et MAURY (105) ont montré la stabilité extrêmement réduite de ces substances, ainsi que le signale d'ailleurs KOSSANYI (104). Un contrôle des résultats de cet auteur serait donc souhaitable.

Une autre difficulté concerne la méthyl-3 phényl-5 pyrazoline (N°105) qui par rapport à la méthyl-3 pyrazoline (n°95) présente une diminution de pK de 1,30 unité. Cet écart est de 1,5 entre la phényl-2 pyrrolidine et la pyrrolidine (réf. 102).

La N-méthylation de chacun de ces hétérocycles conduit à une diminution du même ordre de grandeur :

$$(112) - (102) = 1,35$$

$$10,18 - 8,80 = 1,38 \quad (\text{Réf. 103})$$

ce qui semblerait indiquer l'absence cependant peu vraisemblable d'effet stérique du phényle.

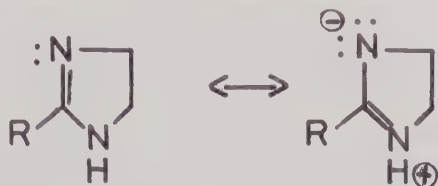
La diminution de basicité résultant de l'introduction d'un phényle en 5 des pyrazolines pourrait être attribuée à l'effet polaire du phényle que nous avons démontré pour la position 4, sous réserve que les encombrements stériques à la solvation soient négligeables pour les amines tertiaires.

Néanmoins les résultats de la page 118 montrent qu'il faut également tenir compte pour ces dernières de la possibilité d'effets stériques.

.IMIDAZOLINES-2.

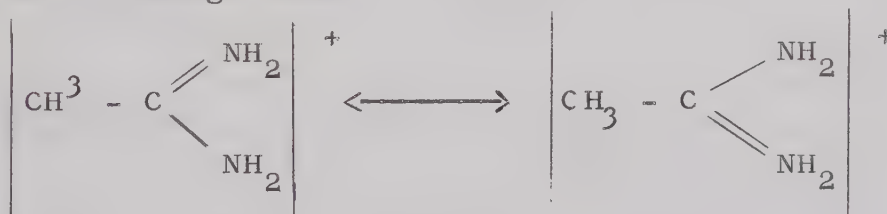
Site de Protonation :

Les imidazolines-2, composés moins stables que les imidazoles, présentent une résonance du type amidine avec contribution des structures I et II, ce qui permet d'envisager à priori, une protonation sur l'azote sp^2 .



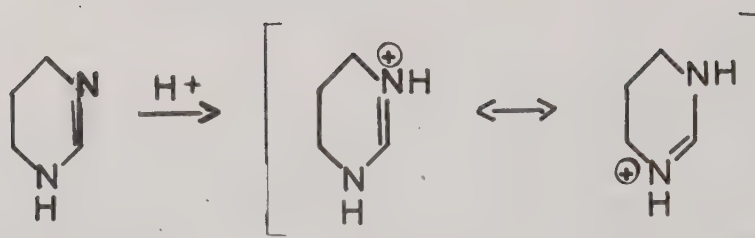
Les sites de protonation des composés possédant des atomes d'azote dans des états d'hybridation identiques à ceux des imidazolines ont été décrits dans la littérature..

MECKE et KUTZELNIGG (106) montrent par étude I.R. de l'ion acétamidinium que la protonation s'effectue sur l'atome d'azote sp^2 et qu'il se produit ensuite une répartition symétrique de la charge dans le cation.

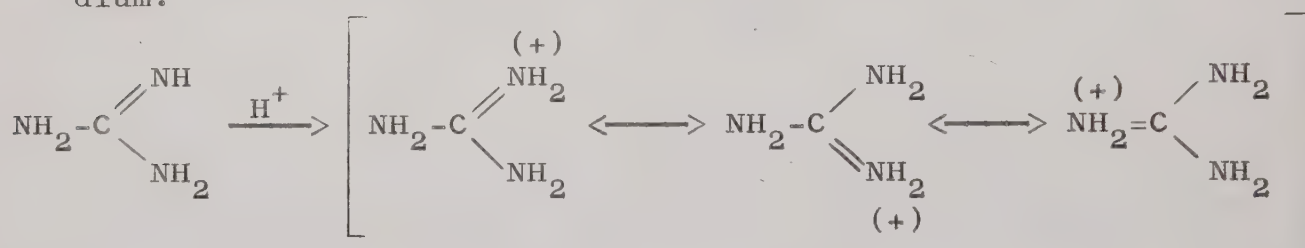


BROWN et EVANS (107) pensent que l'addition d'un proton sur la tétrahydro-1,4,5,6 pyrimidine a lieu sur l'azote sp^2 , car s'il en était autrement (protonation sur l'azote sp^3) le groupe $C = N$ attracteur d'électrons devrait faire tomber le pK à une valeur inférieure à celle de la pipéridine ($pK = 11,2$).

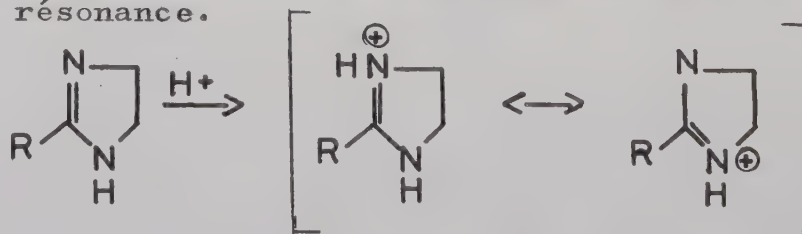
La basicité élevée de la tétrahydro-1,4,5,6 pyrimidine ($pK = 13,0$) ne peut s'expliquer que par des considérations de résonance ; la protonation en 3 conduit en effet à l'acide conjugué le plus fortement stabilisé par résonance.



De la même manière la basicité très élevée de la guanidine (pK = 13,6) est due à la stabilisation par résonance (108) entre les trois structures équivalentes dans l'ion guanidium.



Par analogie, on peut penser que les imidazolines-2 se protonent également en position 3. La valeur relativement élevée de leur pK (tableau 32) est en accord avec le caractère basique des composés du type amidine. Elle peut être attribuée à une distribution de la charge entre les deux atomes d'azote conduisant à un cation entièrement symétrique, fortement stabilisé par résonance.



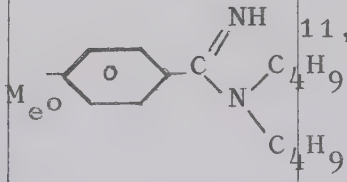
Les pK des imidazolines-2 ont été déterminés par la méthode potentiométrique décrite dans la partie expérimentale.

Tableau 32 : pK des Imidazolines-2

N°		pK	N°		pK
113	Méthyl-2 Imidazoline-2	11,09 ⁺ 0,08	116	Benzyl-2 Imidazoline-2	10,37 ⁺ 0,05
114	Ethyl-2 Imidazoline-2	11,05 ⁺ 0,09	117	p.méthoxy phényl-2 Imidazoline-2	10,20 ⁺ 0,05
115	Phényl-2 Imidazoline-2	9,90 ⁺ 0,03	118	Phényl-2 Méthyl-1 Imidazoline-2	10,70 ⁺ 0,04

La basicité des imidazolines-2 se situe autour de 10,8 unités de pK. Cette valeur est de même ordre de grandeur que celle des composés directement comparables, tels que les amidines (tableau 33). Comme nous l'avons déjà vu les azotes sont de même état d'Hybridation et les sites de protonation sont identiques.

Tableau 33 : pK d'amidines.

N°		pK	Réf	N°	N-p-diphényl amidines p.Ph.C ₆ H ₄ .NH. CR=NH	pK*	Réf	N°	Benzamidines N-substituées C ₆ H ₅ .C.NH.NRR'	pK*	Réf
1	Forma- mide	12,61	70	6	R=CH ₃	9,26	110	12	R=H	11,23	111
2	Acéta- mide	12,40	109	7	R=nC ₅ H ₁₀	9,26	110	13	R=C ₄ H ₉ R'=C ₄ H ₉	11,27	112
3	Benza- midine	11,6	97	8	R=C ₁₆ H ₃₃	9,06	110	14	R=C ₄ H ₉ R'=Phényle	10,40	112
4	O-Méthyl- isourée	9,8	97	9	R=phényle	8,10	110	15	R=C ₄ H ₉ R'=p.méthoxy phényl	10,52	112
5	Tetrahydro 1 4 5 6 Pyrimidine	13,0	107	10	R=p.éthoxy phényl	8,25	110	16		11,50	112
				11	R=p.chloro phényl	7,60	110				

* pK dans 50 % d'alcool.

Examinons l'effet de divers substituants sur la basicité des imidazolines-2.

Les effets donneurs ou attracteurs d'électrons se transmettent normalement et font évoluer les basicités dans le sens attendu. Ainsi les imidazolines-2 non substituées à l'azote et présentant des groupes alkyles ($N^{\circ S}$ 113 et 114) sont plus basiques que celles présentant des groupes aryles ($n^{\circ S}$ 115 116 117). Le remplacement du méthyle par l'éthyle en position 2 diminue légèrement la basicité, résultat rappelant celui des pyrazolines-2 (page 109). Cependant compte tenu de la précision de la méthode potentiométrique dans ce domaine de pH, la différence est trop faible pour être significative. Il aurait été nécessaire de connaître la variation de pK introduite par un groupe tertibutyle par exemple, pour pouvoir interpréter correctement l'effet en position 2 des alkyles. Il faut signaler que dans la série des N-para diphényl amidines (tableau 33) le remplacement du CH_3 par le groupe nC_5H_{10} n'affecte pas le pK ($n^{\circ S}$ 6 et 7). C'est par introduction d'un groupement beaucoup plus volumineux tel que le $C_{16}H_{33}$ (n° 8) qu'il y a diminution de basicité ; l'effet inductif diminue avec la longueur de la chaîne.

Comme prévu, la phényl-2 imidazoline est moins basique que la méthyl-2 imidazoline (Δ pK = -1,19) de la même manière que la benzamidine et la phényl N-p diphényl amidine sont respectivement moins basiques que l'acétamidine et la méthyl N-p diphényl amidine : [(3)-(2)=-0,8 ; (9)-(6)=-1,16 tableau 33].

La comparaison des imidazolines 118 et 115 montre que la N-méthylation augmente la basicité. L'accroissement de basicité (Δ pK = 10,70-9,90 = 0,80) est attribuable à l'effet inductif du méthyle. S'agissant de composés dont la protonation a lieu en position 3 le résultat est normal. Néanmoins il est difficile de prévoir l'évolution de la basicité d'une amine secondaire à une amine tertiaire.

En toute rigueur la comparaison n'est valable qu'après avoir introduit le facteur statistique $\log 2$:

$\Delta pK = 10,70 - (9,90 + 0,30) = 0,50$. L'accroissement de basicité reste significatif malgré l'effet compensateur du facteur statistique.

LORZ et BALTZLY (112) ont mesuré dans le méthanol la basicité des benzamidines N substituées par des groupes alkyles (tableau 33). Si l'on compare le pK de la N-N dibutyl benzamidine (13 : $pK = 11,27$) à la benzamidine (12 : $pK = 11,23$) l'accroissement de pK introduit par 2 N-alkylations successives est négligeable ($\Delta pK = 0,04$) et devient négatif en tenant compte du facteur statistique $\log 2$. Il faut préciser cependant que les mesures ont été faites par des auteurs différents, et probablement dans des conditions différentes. Le pK de la benzamidine a été mesuré par BAXTER et CYMERMAN-CRAIG (111) sans préciser si l'alcool utilisé était du méthanol ou tout autre alcool.

Lorsque les mesures sont effectuées dans les mêmes conditions, les résultats de LORZ et BALTZLY (112) montrent que la N-substitution des benzamidines par divers groupements (alkyles, phényles, méthoxyphényles) fait varier la basicité dans le sens attendu (composés 13, 14, 15).

La para-méthoxy phényl-2 imidazoline a un pK supérieur à la phényl 2 imidazoline ($\Delta pK = 0,30$).

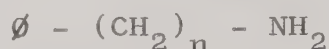
Ce résultat est en accord avec les benzamidines N-substituées [composés 16 et 13 tableau 33, pour lesquels $\Delta pK = 0,23$] et également avec les N-p diphénylamidines [composés 10 et 9 : $\Delta pK = 0,15$]. Les accroissements constatés sont conformes aux effets des substituants alkoxy.

L'augmentation de basicité ($\Delta pK = 0,47$) de la benzyl-2 imidazoline par rapport à la phényl-2 imidazoline (ou sa diminution par rapport à la méthyl-2 imidazoline) est normale.

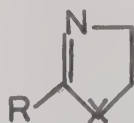
L'effet inductif d'un groupe phényle tombe rapidement avec la distance comme dans le cas des amines. (113). Le pK passe ainsi de 9,34 pour la benzylamine à 9,83 pour la β -phényl éthylamine, et les auteurs ont montré qu'il augmente avec la distance entre le noyau phényle et l'azote selon l'équation :

$$pK = 11,1 - \frac{3,5}{n}$$

(n : nombre de carbones intermédiaires).



Dans le but d'étudier l'influence de l'hétéroatome sur la basicité des hétérocycles, nous avons déterminé quelques pK de composés voisins des imidazolines ; les oxazolines et Thiazolines de structure



R = alkyle, aryle

X = O, S

Nos résultats joints à ceux de la littérature (Réf. 114 et 115) nous ont permis de dresser le tableau 34.

Tableau 34 : pK d'hétérocycles azotés pentagonaux.

N°		pK	Réf	N°		pK	Réf	N°		pK
119	Méthyl-2 Imidazoline-2	11,09	*	122	Ethyl-2 Imidazoline-2	11,05	*	124	Phényl-2 Imidazoline-2	9,90*
120	Méthyl-2 Oxazoline-2	5,5	114	123	Ethyl-2 Oxazoline-2	5,75	*	125	Phényl-2 Oxazoline-2	4,70*
121	Méthyl-2 Thiazoline-2	5,37	115					126	Phényl-2 Thiazoline-2	4,0*

* personnel

Comme dans le cas des imidazolines, les effets polaires sont transmis de la même façon, en particulier les composés: phényl-2 oxazoline et phényl-2 Thiazoline par suite de l'effet -I, du groupe phényle, sont moins basiques que leurs homologues méthylés 120 et 121.

La comparaison entre eux des composés d'une même colonne, montre une diminution de basicité importante et homogène quand on remplace en position 1, le groupe NH par l'oxygène et le soufre.

Des résultats identiques (mettant en jeu des variations moins importantes cependant) ont été obtenus par HALL (102) à propos des amines cycliques de structure



X = CH ₂	NH	O	S	NH ⁺
pK = 11,13	9,81	8,36	9,00	5,55

HALL attribue la diminution de basicité à un effet de champ, la chute de pK étant moins importante en série amine acycliques où seul l'effet inductif intervient



X = CH ₂	NH	O	S	NH ₂ ⁺
pK = 10,67	10,08	9,45	...	7,00

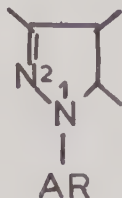
L'auteur montre en outre l'existence d'une corrélation étroite entre l'effet de champ et l'électronégativité des substituants X (l'oxygène plus électronégatif que le soufre exerce un effet de champ plus important ; il en résulte un pK inférieur).

Nos résultats peuvent à priori, s'interpréter de la même manière bien que les pK des composés à chaîne ouverte ne soient pas connues. Une différence cependant avec les amines cycliques étudiées par HALL (102); l'ordre d'électronégativité pour ce couple n'est pas respecté. Il faut noter cependant la facilité d'ouverture de certaines oxazolines par hydrolyse (116).

L'oxazoline elle-même est rapidement hydrolysée en formamidoethanol selon WENKER (117), la phényl-2 oxazoline donne la β -nydroxy-éthylbenzamidine par chauffage prolongé et en général, les sels d'acides forts sont instables en donnant par hydrolyse à chaud des sels de B-acycloxyamine.(118)

Dans ces conditions les pK des oxazolines n'ont pas la signification voulue, et nous ne pouvons affirmer que les valeurs obtenues ne correspondent pas à des constantes mixtes.

.N- ARYLPYRAZOLINES.



.Site de protonation.

Le problème est différent de celui des pyrazolines non substituées à l'azote ou N-méthylées, pour lesquelles la protonation en 1 a été démontrée.

On sait en effet qu'un noyau aromatique diminue notablement la basicité de l'azote sur lequel il est fixé. Ainsi la phénylhydrazine se protone sur l'azote non substitué (88). Par suite deux possibilités :

a/ Toutes les aryl-1 pyrazolines se protonent en 2

b/ On peut envisager que, dans le cas de la phényl-1 pyrazoline, la diminution de basicité de N_1 est insuffisante pour compenser l'écart intrinsèque de basicité existant entre un azote sp^3 et un azote sp^2 . De toute façon il est vraisemblable que l'effet -I, -M du phényle s'exercera à la fois sur N_1 et sur N_2 . Dans ces conditions, la phényl-1 pyrazoline va se protoner en 1.

Que se passera-t-il alors si l'effet attracteur d'électrons du N-phényle est augmenté par l'introduction successive d'un, deux, trois groupes NO_2 ? La basicité de N_1 diminuera davantage que celle de N_2 , par effet d'éloignement, et on peut se demander si à partir d'un certain seuil, les basicités relatives ne seront pas inversées et si la protonation ne se produira pas alors en position 2.

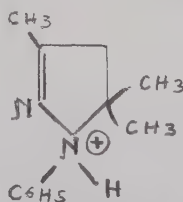
Des résultats récents [BOUCHET, ELGUERO, JACQUIER, (119)] sont néanmoins en faveur d'une protonation en 1.

En raison de l'instabilité en milieu acide de la phényl-1 pyrazoline, la phényl-1 méthyl-3 pyrazoline a été étudiée à l'U.V.

La bande de conjugaison totale π -p- π apparaît dans l'éthanol 95 % à $279\text{m}\mu$ ($\Sigma = 11.100$) et dans l'eau à $267\text{m}\mu$ ($\Sigma = 10.000$).

En milieu acide cette bande est remplacée par un sommet vers $230\text{m}\mu$, assimilable à la bande anilinium. Ce résultat est bien en accord avec une protonation en 1, puisqu'il a été précédemment montré [AUBAGNAC, ELGUERO, JACQUIER (120)] à propos des Δ_3 -pyrazolines, que la présence d'une charge positive en 2 n'inhibe pas en U.V. une chaîne de conjugaison telle que $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{N} - \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \oplus \end{array} = \text{C} - *$.

Cette preuve U.V. est corroborée par les résultats R.M.N. concernant la phényl-1 triméthyl-3,5,5 pyrazoline. Quel que soit le solvant utilisé, le gem-diméthyle donne un signal unique. Dans l'acide fluorosulfonique à -60° deux signaux distincts sont observés. En effet une protonation en 1 inhibe l'inversion de l'azote à condition d'opérer à basse température pour ralentir suffisamment l'échange protonique.



Dans ces conditions les deux CH_3 en 5 ne sont plus équivalents. (119).

* Ceci a été jusqu'à présent vérifié expérimentalement uniquement dans le cas des N-méthyl pyrazolines. Les auteurs (119) signalent que l'étude des homologues N-phényle est en cours.

La protonation des N-pNP, N-DNP, et N-TNP pyrazolines, intervient également en 1, par suite d'un comportement spectral analogue.

Les maximums d'absorption dans l'eau correspondant à la bande de conjugaison totale se situent dans la région 390 - 432 m μ pour l'ensemble des N-aryles pyrazolines (tableau 36).

En milieu SO₄H₂, il y a également disparition de la bande de conjugaison alors qu'on devrait l'observer dans le cas d'une protonation en 2.

Comment interpréter par suite la bande secondaire en milieu acide se situant vers 320 - 360 m μ pour l'ensemble des composés étudiés, et qui ne peut correspondre ni au chromophore aniline dont le sommet se situe vers 235 m μ (tableau 37) ni à une chaîne de conjugaison ?

Il est difficile de donner une réponse affirmative néanmoins on peut l'interpréter comme provenant d'une interaction entre chromophores non conjugués comme cela a été signalé par SCOTT (121).

Tableau 36 : Absorption U.V. des N-arylpirazolines dans l'eau ($\lambda_{m\mu}^B$) et dans SO_4H_2 concentré ($\lambda_{m\mu}^{BH^+}$)

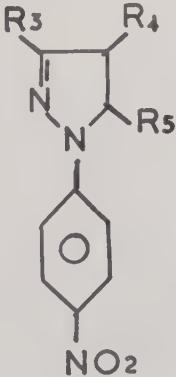
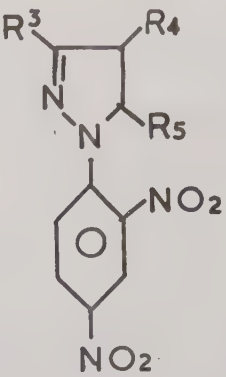
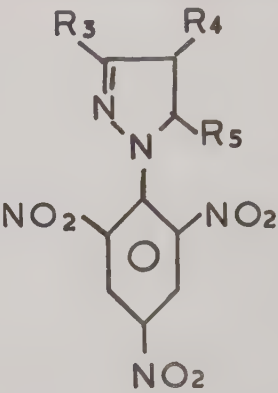
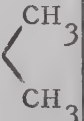
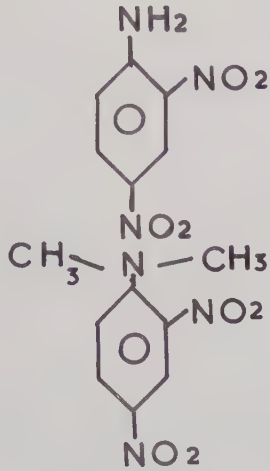
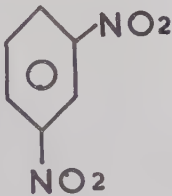
														
R_3	R_4	R_5	$\lambda_{m\mu}^B$	$\lambda_{m\mu}^{BH^+}$	R_3	R_4	R_5	$\lambda_{m\mu}^B$	$\lambda_{m\mu}^{BH^+}$	R_3	R_4	R_5	$\lambda_{m\mu}^B$	$\lambda_{m\mu}^{BH^+}$
H	H	H	416	357	H	H	H	396	318	H	H	H	390	340
CH ₃	H	H	428	366	CH ₃	H	H	408	322	CH ₃	H	H	399	328
T-Bu	H	H	432	357	C ₂ H ₅	H	H	408	320	t-Bu	H	H	400	324
H	CH ₃	H	416	365	H	CH ₃	H	396	325	H	CH ₃	H	390	315
H	H	CH ₃	418	360	H	H	CH ₃	399	310	H	H	CH ₃	396	318
					CH ₃	H		410	318					

Tableau 37 : Absorption U.V. de nitro-anilines dans l'eau
 ($\lambda_{m\mu}^B$) et dans SO_4H_2 concentré ($\lambda_{m\mu}^{\text{BH}^+}$)

	$\lambda_{m\mu}^B$	$\lambda_{m\mu}^{\text{BH}^+}$
	350	235
	243	251
	384	261
	270	281

Interprétation des pK des N-arylpirazolines.

Les pK des N-arylpirazolines ont été déterminés par les méthodes spectrophotométriques décrites dans le chapitre I.

Dans le tableau 38 nous donnons (colonne 6) les pK obtenus par la méthode de HALEVI de NUSSIM (29) et (colonne 7) les pK obtenus par la méthode plus générale (cf. étude p.36) permettant de vérifier que les N-arylpirazolines sont des bases de HAMMET.

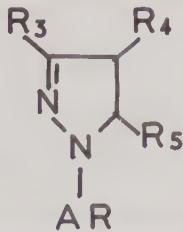
ARNETT et MACH (16) ont montré que les amines tertiaires aromatiques ne sont pas des bases de HAMMET en raison de leur mode particulier de solvatation.

Nos résultats montrent néanmoins (cf. exemple de calcul p.50) que les pentes des droites expérimentales :

$$H_o = pK + \text{Log} \frac{[B]}{[BH^+]} \quad \text{sont voisines de l'unité.}$$

(tg α = 1,04	1,02	0,96	1,01	etc.....
respectivement pour les composés	128	132	133	
138)				

Tableau 38 : pK des N-arylpirazolines.

						
N°	AR	R ₃	R ₄	R ₅	Col.6 pK	Col.7 pK
127	pNPP	H	H	H	-3,33 [±] 0,03	-
128	pNPP	CH ₃	H	H	-2,04 [±] 0,03	-2,10 [±] 0,04
129	pNPP	H	CH ₃	H	-3,30 [±] 0,04	-3,30 [±] 0,04
130	pNPP	H	H	CH ₃	-2,91 [±] 0,03	-2,87 [±] 0,04
131	DNPP	H	H	H	-4,30 [±] 0,04	-
132	DNPP	CH ₃	H	H	-2,83 [±] 0,04	-2,80 [±] 0,05
133	DNPP	C ₂ H ₅	H	H	-2,91 [±] 0,03	-2,90 [±] 0,05
134	DNPP	H	CH ₃	H	-4,27 [±] 0,03	-
135	DNPP	H	H	CH ₃	-3,98 [±] 0,04	-3,93 [±] 0,04
136	DNPP	CH ₃	H	CH ₃ CH ₃	-2,05 [±] 0,05	-
137	TNPP	H	H	H	-5,09 [±] 0,04	-
138	TNPP	CH ₃	H	H	-3,95 [±] 0,09	-3,91 [±] 0,05
139	TNPP	H	CH ₃	H	-5,13 [±] 0,03	-
140	TNPP	H	H	CH ₃	-4,88 [±] 0,05	-
141	TNPP	t-C ₄ H ₉	H	H	-4,25 [±] 0,04	-4,25 [±] 0,06

Les N-arylpirazolines sont les composés les plus faiblement basiques que nous ayons déterminés.

Tous les pK_a sans exception sont négatifs. La valeur la plus basse étant celle de la trinitro phényl-1 pyrazoline : $pK = -5,09$. Le composé homologue dans la série des N-aryl-pyrazoles, présente un pK_a de $-2,0$, tandis que celui de la trinitro - 2' 4' 6' aniline est voisin de $-9,4$ [HALEVI, NUSSIM (29)]. Par contre les basicités de la DNP-1 pyrazoline ($pK_a = -4,30$) et de la Dinitro-2' 4' aniline $pK = -4,53$ [PAUL et LONG (30)], $pK = -4,52$ [résultat personnel] sont du même ordre de grandeur.

Le passage des pyrazolines NH , aux N-arylpirazolines se traduit pour l'ensemble des composés étudiés par une diminution de basicité de l'ordre de 9 unité de pK . (L'introduction d'un groupe aryl sur l'azote en 1 des pyrazoles s'accompagne d'une diminution maxima de 4 unités de pK). Cette chute de pK_a considérable, provient essentiellement de la localisation sur l'azote en 1 protoné, de l'effet attracteur d'électrons $-I$, $-M$ de la substitution arylée.

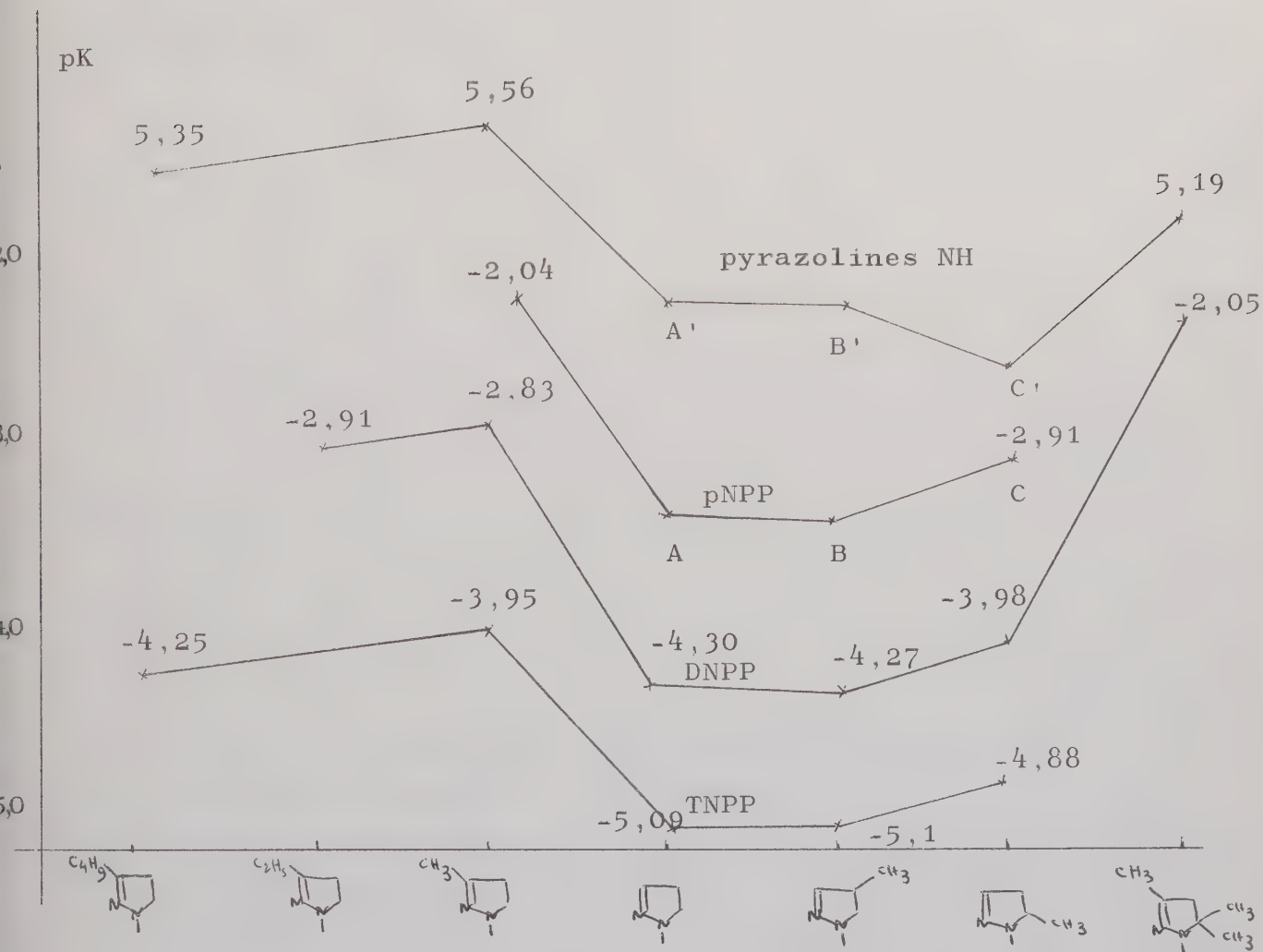
Il semble que les effets de solvation moindre qui accompagnent généralement le passage d'une amine secondaire à une amine tertiaire soient d'une importance réduite comparativement aux effets $-I$, $-M$.

On peut considérer que la nature polaire de la N-substitution est le facteur déterminant des valeurs de pK obtenues.

Comme attendu, l'effet attracteur d'électrons de la substitution aryl est fonction du nombre de groupements NO_2 . L'ensemble des composés pNPP est moins basique que l'ensemble des composés DNPP.... etc.. (tableau 38).

Les courbes de pK_a (fig.20) s'étalent normalement les unes au-dessus des autres sans présenter d'anomalies.

Fig.20.



Les pK de nombreuses dinitro - 2' 4' phényl hydrazones, composés présentant les deux types d'azote des pyrazolines ont été déterminés par TIMMONS (122).

Cependant des comparaisons ne peuvent être établies car il s'agit de pK acides déterminés dans le mélange éthanol-chloroforme.

Effet d'une substitution en 3.

L'introduction d'un méthyle en 3 se traduit par une augmentation de basicité :

$$\begin{aligned}\Delta pK &= (127) - (128) = 1,29 \quad \text{en série pNPP} \\ &= (131) - (132) = 1,47 \quad \text{en série DNPP} \\ &= (137) - (138) = 1,14 \quad \text{en série TNPP.}\end{aligned}$$

Ce qui correspond à un accroissement moyen pour l'ensemble des méthyl-3 N-arylpirazolines de $1,3^{+0,2}$. C'est la plus forte augmentation de basicité constatée.

Comme dans les pyrazolines NH, l'effet +I du méthyle provoque par délocalisation des électrons π de la liaison C = N une modification de la densité électronique de l'azote en 2 qui est ensuite transmise à l'azote en 1 par un mécanisme inductif.

Dans la série des alkyl-3 N-arylpirazolines (N°^s 132 - 133, 138-141) l'évolution des pK^* est la même que celle des alkyl-3 pyrazolines (cf. page 109), c'est-à-dire ne correspond pas à l'ordre normal des effets inductifs des groupes alkyles, mais à leur classement selon l'ordre de BAKER-NATHAN.

Effet d'une substitution en 4.

Comme dans les pyrazolines NH, un méthyle en 4, n'exerce pratiquement aucun effet (paliers A-B . . . A'-B'.... de la fig.20) en raison de l'éloignement du centre basique, et de l'absence de toute possibilité de conjugaison.

* Il n'a pas été possible d'obtenir les pK des tertibutyl-3 pNPP et DNPP, en raison de leur évolution en milieu acide. Néanmoins les pK déterminés suffisent à montrer le rôle joué par les substituants alkyles en position 3.

Effet d'une substitution en 5.

L'introduction d'un alkyle en 5 amène une augmentation de basicité :

$$\begin{aligned}\Delta pK &= (127) - (130) = 0,42 \text{ unité de } pK \text{ en série pNPP} \\ &= (131) - (135) = 0,32 \quad - \quad - \quad - \quad - \quad \text{DNPP} \\ &= (137) - (140) = 0,21 \quad - \quad - \quad - \quad - \quad \text{TNPP}\end{aligned}$$

L'évolution de la basicité est , dans ce cas, contraire à celle des pyrazolines NH ainsi que le montrent les pentes opposées des portions de courbes BC et B'C' (fig.20). Par contre des variations analogues ont déjà été observées en série N-arylpurazoles et N-arylimidazoles. On peut également attribuer l'augmentation de pK par introduction d'un alkyle en 5 des N-arylpurazolines à l'inhibition stérique de la résonance . Le méthyle en 5, par encombrement stérique avec l'hydrogène en ortho du phényle (ou le groupe NO₂ dans le cas des DNPP et TNPP) entrave la planéité et par suite la conjugaison entre la partie purazoline et la partie introbenzène de la molécule. Si l'effet -I subsiste, l'effet mésomère attracteur -M de la N-substitution diminue. Par rapport au produit non substitué en 5 il en résulte une augmentation du caractère basique de l'azote en 1 et par suite une augmentation de pK.

L'augmentation de pK est très sensible dans le couple méthyl-3 DNPP-triméthyl-3,55 DNPP [$pK=(132)-(136)=0,78$].

L'inhibition stérique de la résonance est particulièrement élevée dans la triméthyl-3,55 purazoline en raison du volume important occupé par le gem-diméthyle.

.C O N C L U S I O N.

Le travail que nous présentons traite de l'influence de la structure sur la basicité des hétérocycles.

Dans le chapitre I, nous décrivons les méthodes physiques utilisées pour la détermination des constantes d'ionisation.

Etant donné l'étendue de l'échelle de basicité, nous avons utilisé deux méthodes :

- la méthode potentiométrique
- la méthode spectrophotométrique.

La première décrite par ALBERT et SERJEANT permet d'obtenir les constantes mixtes pK_a^M . Compte tenu de la calibration de l'appareil (pH-mètre TS 6) et de la concentration utilisée, les calculs montrent que les constantes mixtes sont voisines des constantes thermodynamiques à $\pm 0,05$ unité. Cette précision est suffisante pour mettre en évidence l'allure du phénomène : les différences entre le pK_a obtenu et le pK_a thermodynamique sont en effet inférieures aux écarts à discuter d'un point de vue structural.

La méthode spectrophotométrique permet de déterminer les pK_a des bases très faibles, par utilisation de la fonction d'acidité H_o de HAMMET, qui constitue une extension de l'échelle des pH dans les milieux acides forts. La précision est de $\pm 0,04$ unité de pK .

La relation fondamentale après simplification, permettant d'obtenir le pK_a d'une base faible est :

$$pK = H_o + \text{Log} \frac{D_B - D}{D - D_{BH^+}} \quad (I)$$

dans laquelle H_o est donné par les tables ;

- D_B densité optique de la base libre,
- D_{BH^+} densité optique de l'acide conjugué,
- D densité optique du mélange des deux entités en équilibre dans des milieux de pH intermédiaires.

(Plusieurs méthodes graphiques permettent par suite d'obtenir le pK_a . (courbe différentielle $\frac{\Delta D}{\Delta H_0} = fH_0$, à une longueur d'onde fixée, droite d'équation (1) dont la pente égale à l'unité permet de vérifier si le composé étudié se comporte comme une base de HAMMET).

Pour les composés dont l'absorption spécifique D_{BH^+} de l'entité BH^+ est négligeable à une λ donnée l'équation :

$$pK = H_0 + \text{Log} \frac{D_B - D}{D} \quad (2)$$

permet d'obtenir le pK_a , par dilutions successives.

L'application des méthodes potentiométrique et spectrophotométrique, nous ont permis de déterminer une gamme de valeurs allant de -5 à +11 dont la précision peut être illustrée par la reproductibilité des mesures effectuées dans la zone commune (2,00 - 3,00), zone pourtant d'application difficile parce que limite pour chacune des méthodes.

Dans le chapitre II, nous étudions la basicité des pyrazoles NH et N-CH₃ parallèlement à celle des composés voisins, les imidazoles, dont de nombreux résultats sont connus dans la littérature.

L'interprétation des pK des pyrazoles repose sur la connaissance précise du site de protonation (protonation en 2, déterminée par R.M.N.) et sur l'identité des positions 3 et 5 dans les pyrazoles NH, quel que soit l'état physique considéré et la nature du solvant utilisé.

Les résultats se divisent en plusieurs groupes définis par la nature et la position des substituants.

Pour les pyrazoles NH les substituants donneurs d'électrons (alkyles) augmentent la basicité par intervention principalement de l'effet inductif qui accroît la densité électronique au voisinage des atomes d'azote.

En outre les pK sont additifs et peuvent être obtenus au moyen de la relation :

$$pK = pK_o + \Delta pK_X^\alpha$$

où pK_o est le pK du pyrazole, ΔpK_X^α : l'accroissement de pK apporté par un substituant X dans une position définie α sur le noyau du pyrazole.

La diminution de pK du diéthyl-3 (5) méthyl 4 pyrazole par rapport au triméthyl-3, 4, 5 pyrazole, montre l'apparition d'un léger effet stérique (empêchement stérique à la solvatation). Enfin dans la série des pyrazoles bicycliques, la diminution de basicité suit l'augmentation de tension.

Inversement les groupements attracteurs d'électrons (halogènes, nitro, phényle) diminuent la basicité.

Le produit le moins basique est le nitro-4 pyrazole ($pK_a = -1,96$) dont la diminution considérable de pK ($\Delta pK_{NO_2}^4 = -4,48$) doit être attribuée à l'effet -I -M du groupement NO_2 . L'évolution normale de la basicité des pyrazoles halogénés en 4, lorsqu'on passe du chlore à l'Iode montre que la résonance d $-\pi$ (FERGUSON) n'intervient pas.

La N-méthylation des azoles s'accompagne d'une décroissance de la basicité due à une diminution de la solvation de l'acide conjugué. Mais en outre dans la série du pyrazole où les deux azotes sont voisins, le $\text{CH}_3\text{-N}$ provoque un encombrement stérique qui gêne encore plus la solvation de l'acide conjugué et destabilise d'autant. Cette interprétation est confirmée par la N-substitution avec des groupements de plus en plus volumineux (C_2H_5 et $t\text{-C}_4\text{H}_9$). L'évolution de la basicité des dérivés N-méthylés en fonction des C-substitutions s'interprètent comme en série NH.

La N-phénylation des azoles se traduit par une diminution de basicité notable, conformément à l'effet inductif et mésomère d'un tel groupement, et à la diminution de solvation.

La chute de pK est cependant moins importante dans le cas de l'imidazole ($\Delta \text{pK}_{\text{C}_6\text{H}_5}^1 = -1,26$) que dans le cas du pyrazole ($\Delta \text{pK}_{\text{C}_6\text{H}_5}^1 = -1,64$).

Cette différence peut être le résultat de plusieurs effets :

- L'éloignement des deux atomes d'azote dans le cas des imidazoles, entraîne une réduction de l'effet du phényle sur la densité électronique.
- L'empêchement stérique à la solvation inexistant dans le cas des imidazoles à cause de la distance entre les deux atomes d'azote, peut jouer un rôle dans le cas des pyrazoles.
- L'inhibition stérique de la résonance reconnue plus importante dans le cas de l'imidazole en raison du type d'encombrement différent.

La diminution de basicité est accentuée par introduction de groupements NO_2 fortement attracteurs d'électrons par effet -I, -M.

Dans chacune des séries pNP, DNP pyrazoles et imidazoles, l'introduction de groupes CH_3 sur le noyau hétérocyclique s'accompagne d'un accroissement de basicité. En position 2 pour les imidazoles et 5 pour les pyrazoles, l'augmentation de pK est accentuée par inhibition stérique de la résonance.

En position 3 des DNP pyrazoles, la diminution de basicité qui accompagne le remplacement du méthyle par le t-butyle peut s'interpréter par l'empêchement stérique à la solvation.

Dans le chapitre III nous étudions les composés hétéroéthyléniques : pyrazolines-2 et idazolines-2.

L'intérêt de la détermination des pK_a des pyrazolines - 2  dont le site de protonation est l'azote en position 1, réside dans l'étude des interactions entre 2 atomes d'azote vicinaux dans des états d'hybridation différents.

L'introduction d'un méthyle en 3 s'accompagne d'une augmentation de basicité d'une unité de pK , attribuable à l'effet inductif induit mésomériquement.

- en position 1, un méthyle diminue le pK_a , par encombrement stérique à la solvation.

- en position 5, un méthyle diminue également le pK_a .

Intervenant en sens contraire de celui attendu sur la base de l'effet inductif, cette évolution de la basicité est considérée comme ayant une origine stérique.

Un méthyle en 4 n'exerce pratiquement aucun effet, en raison de l'éloignement du centre basique. Par contre la diminution de basicité résultant de l'introduction d'un phényle en 4, peut s'interpréter par l'effet de champ.

Les imidazolines-2 présentent une résonance du type amidine, ce qui permet d'envisager une protonation sur l'azote sp^2 .

La valeur relativement élevée de leur pK_a peut être attribuée à une distribution de la charge entre les deux atomes d'azote conduisant à un cation fortement stabilisé par résonance.

Le remplacement en position 1 du groupe NH par l'O, le S, s'accompagne d'une diminution importante de pK , attribuable à l'effet champ.

Enfin les pK des N-arylpirazolines dont le site de protonation est l'azote en 1, s'interprètent de la même façon que les pK des pyrazolines NH.

.BIBLIOGRAPHIE.

- (1) J.C.SPEAKMAN - J.chem.Soc., 1940,855, 1943,270.
- (2) A.ALBERT et E.P.SERJEANT - Ionisation Constants of acids and bases, Wiley, New-York, 1962.
- (3) DEBYE et HUCKEL - Physikal.Z., 1923,24 , 185, 305 ; 1924, 25 , 145.
- (4) A.ALBERT, R.GOLDACRE, et J.PHILLIPS - J.chem.Soc., 1948, 2240.
- (5) G.DEDICHEN - Ber., 1906, 39, 1831.
- (6) A.KIRBY et A.NEUBERGER - Biochem.J., 1938, 32 , 1146.
- (7) L.P.HAMMET - Chem.Rev., 1935, 16, 67 - Physical Organic Chemistry, Mc Graw-Hill Book, Company Inc., New-York 1940 chap.IX.
- (8) M.A.PAUL et F.A.LONG - Chem.Rev., 1957, 57 .
- (9) K.N.BASCOMBE et R.P.BEEL - J.chem.Soc., 1963, 85.
- (10) M.J.JORGENSEN and D.R.HARTTER - J.amer.chem.Soc., 1963, 85, 878.
- (11) L.P.HAMMET et A.J.DEYRUP - J.amer.chem.Soc., 1932, 54, 2721.
- (2) N.C.DENO, J.J.JARUZELSKI et A.SCHRIESHEIM - J.amer.chem. Soc., 1955, 77, 3044.
- (3) N.C.DENO, P.T.GROVES et G.SAINES - J.amer.chem.Soc., 1959, 81 , 5790.
- (14) E.A.ARNETT - Progrès In Physical Organic chemistry, 1963, p.240-243.
- (15) F.A.LONG et J.SCHULZE - J.amer.chem.Soc., 1961, 83 , 3340.
- (16) E.A.ARNETT et G.W.MACH - J.amer.chem.Soc., 1964, 86, 2671.
- (17) H.K.HALL - J.amer.chem.Soc., 1957, 79, 5442.
- (18) Y.CHIANG, E.B. WHIPPLE - J.amer.chem.Soc., 1963, 85, 2763.
- (19) R.L.HINMAN et J.LANG - J.amer.chem.Soc., 1964, 86, 3796.
- (20) J.T.STEWARD, H.S.CHANG et K.YATES - Canad.J.chem., 1960, 38 , 1518.
- (21) R.STEWARD, M.R.GRANGER - Canad.J.chem., 1961, 39, 2508.
- (22) J.T.EDWARD et I.C.WANG - Canad.J.chem., 1962, 40, 966.
- (23) K.YATES, J.B.STEVENS et A.R.KATRITZKY - Canad.J.chem., 1964, 42 , 1957.
- (24) R.B.HOMER et R.B.MOODIE - J.chem.Soc., 1963, 4377.
- (25) N.NAVQUI et Q.FERNANDO - J.org.chem., 1960, 551.

- (26) A.R.KATRITZKY et R.A.Y.JONES - chem.and Ind., London, 1961, 722
- (27) L.P.HAMMET - J.amer.chem.Soc., 1935, 2, 103.
- (28) P.MARONI et J.P.CALMON - Bull.Soc.chim., 1964, 519.
- (29) E.A.HALEVI, M.NUSSIM et A.RON - J.chem.Soc., 1963, 866.
- (30) M.A.PAUL et F.A.LONG - Chem.Rev., 1957, 57, 15.
- (31) R.L.HINMAN et J.LANG - J.amer.chem.Soc., 1964, 86, 3796.
- (32) G.BERTI, A.DA SETTIMO et D.SEGNIGNI - Gazz.chim.ital., 1961, 91, 571.
- (33) R.L.HINMAN et E.B.WHIPPLE - J.amer.chem.Soc., 1962, 84, 2534.
- (34) Y.CHIANG et E.B.WHIPPLE - J.amer.chem.Soc., 1963, 85, 2763.
- (35) E.BULLOCK - Can.J.Chem., 1958, 36, 1686.
- (36) E.BULLOCK, R.J.ABRAHAM et S.S.MITRA - Can.J.chem., 1959, 37, 1859.
- (37) E.B.WHIPPLE, Y.CHIANG et R.L.HINMAN - J.amer.chem.Soc., 1963, 85, 26.
- (38) H.A.STAAB et A.MANNSCHRECK - Tetrahedron, 1962, 913.
- (39) A.ALBERT - Héterocyclic chemistry, London 1959.
- (40) KNORR - Ann.chem., 1894, 279, 188.
- (41) E.JANECKE - Chem.Ber., 1899, 32, 1905.
- (42) AUWERS - Ann.chem., 1933, 508.
- (43) L.PAULING - The nature of the chemical Bond - New-York 1960 p.566.
- (44) W.HUCKEL, J.DATOW et E.SIMMERSBACH - Z.Phys.chem., 1940, A 186, 129.
- (45) D.M.W. ANDERSON, J.L.DUNCAN et F.J.C.ROSSOTI - J.chem. Soc., 1961, 2165.
- (46) H.ZIMMERMANN - Angew.Chem.Int.Ed.in English ; 1964, 157.
- (46a) N.JOOP et H.ZIMMERMANN - Ber.Bun.Phys.Chem., 1962, 66, 440.
- (47) ERLICH - Acta.cryst., 1960, 13, 946.
- (48) AUWERS - Ann.1933, 508, 51.
- (49) A.GRIMISON, J.H.RIDD et B.V.SMITH - J.chem.Soc., 1960, 1352 1357 1363.
- (50) E.LAVIRON - Bull.Soc.chim., 1963, 2840.
- (51) G.GALLO, C.R.PASQUALUCCI, P.RADELLI et G.C.LANCINI - J.Org.chem., 1964, 29, 862.

- (52) S.F.MASON - J.chem.Soc.,1958, 674.
- (52a) A.R.KATRITZKY - Advances in heterocyclic chemistry - Academic Press. New-York et London.1963 T 1 p.325.
- (52b) MOORE et HABRAKEN - J.amer.chem.Soc.,1964,86, 1456.
- (53) J.ELGUERO, - J.L.IMBACH et R.JACQUIER - J.chim.phys., 1965, 643.
- (53a) J.ELGUERO et R.JACQUIER - (Résultats à paraître).
- (54) A.R.KATRITZKY - Physical Methods in heterocyclic chemistry - Academic Press. New-York et London 1963, T 1 p.45.
- (55) I.I.GRANDBERG et A.N.KOST. - J.gen.chem.(U.R.S.S.) 1962, 32 , 1542.
- (56) E.A.BRAUDE et F.C.NACHOD -Determination of organic structures by Physical methods, Academic Press, New-York 1955 p.613.
- (57) A.FISCHER, W.J.GALLOWAY et J.WAUGHAN - J.chem.Soc., 1964, 3591.
- (58) COWGILL et CLAK - J.biol.Chem., 1952, 33, 198.
- (59) H.C.BROWN et X.R.MIHM - J.amer.chem.Soc.,1955,77, 1723.
- (60) H.C.BROWN et B.J.KANNER - J.amer.chem.Soc.,1953,75,3865.
- (61) J.LEVISALLES - Bull.Soc.chim. 1957, 1009.
- (62) (64) A.R.KATRITZKY - Physical methods in Heterocyclic Chemistry - Academic Press - New-York et London 1963, T 1 p.68-69....97..98.
- (63) A.R.KATRITZKY et P.SIMMONS - J.chem.soc.,1960, 1511.
- (65) H.C.BROWN et D.H McDANIEL - J.amer.chem.Soc.,1955,77,3752.
- (66) L.N.FERGUSON - The Modern Structural Theory of organic chemistry - Prentice-Hall, Inc. New-Jersey p.397.
- (67) V.BALIAH et M.UMA - Die Naturwissenschaften 1958,512.
- (68) I.I.GRANDBERG et A.N.KOST - J.gen.chem.(U.R.S.S.) 1962 32 1542, 2974 ; Procc.acad.Sci.U.R.S.S.,1961,136,1251.
- (69) R.J.GILLESPIE et J.A.LEISTEIN - Quart.Rev.1954,VIII, 40.
- (70) J.CLARK et D.D.PERRIN - Quart.Rev.,1964,XVIII, 295.
- (71) J.ELGUERO - Thèse d'Université, Montpellier 1961, p.235.
- (72) B.M. LYNCH et M.A.KHAN - Canad.J.Chem.,1963,41, 2086.
- (73) J.L.IMBACH - Thèse ès-sciences Montpellier 1964 p.47..57.
- (74) M.L.ROUMESTANT - Thèse de 3ème cycle, Montpellier 1960.
- (75) D.D.PERRIN - Dissociation Constants of organic Bases In aqueous solution - Butterworths London - 1965 p.58...96.

- (76) W.KLYNE et P.B.D. de la MARE - Progress in Stereochemistry - Butterworths, London 1958, T.2. p.99.
- (77) P.BOUCHET, J.ELGUERO et R.JACQUIER- Tetrahedron 1964, 3317.
- (78) NARDELLI et FAVA - Acta crystallogr., 1962, 15, 214.
- (79) I.I.GRANDBERG et A.N.KOST - J.gen.Chem.(U.R.S.S.) 1962, 32 1883.
- (80) J.ELGUERO et R.JACQUIER - Tetrahedron 1965, 1175.
- (81) A.JONES et E.MUELLER - J.org.chem., 1962, 27 , 2356.
- (82) H.H.STROH et G.WESTPHAL - Chem.Ber., 1963, 96 , 184.
- (83) A.FISCHER, D.A.R.HAPPER et J.VAUGHAN - J.chem.Soc., 1964, 4060.
- (84) G.SCHWARZEMBACH - Helv.chim.Acta. 1936 19 179.
- (85) R.L.HINMAN - J.org.Chem., 1958, 23, 1587.
- (86) R.G.BATES et G.D.PINCHING - J.amer.chem.Soc., 1950, 72, 1393.
- (87) W.S.FYFE - J.chem.Soc., 1955, 1347.
- (88) R.F.EVANS et W.KYNASTON - J.chem.Soc., 1963, 3151.
- (89) D.H.R.BARTON et R.C.COOKSON - Quart.Rev., 1956, 10 , 44.
- (90) M.ARONEY et R.J.W LE FEVRE - J.chem.Soc., 1958, 3002.
- (91) K.BROWN, A.R.KATRITZKY et A.J.WARING - Proc.chem.Soc., 1964, 257.
- (92) T.CLAXTON - Chem.and Ind., 1964, 1713.
- (93) N.L.HALLINGER, J.G.D.CARPENTER et F.M.KARKOWSKI - Tetrahedron 1964, 3345.
- (94) S.SEARLES, M.TAMRES, F.BLOCK, et L.A.QUATERMAN - J.amer.chem.Soc., 1956, 78, 4917.
- (95) C.A.GROB, A.KAISER et E.RENK - Chem.and Ind., 1957, 598.
- (96) A.ALBERT - Physical Methods in heterocyclic chemistry (A.R.KATRITZKY) Academic Press - New-York 1963 T.1 p; 17...20...
- (97) = (4)
- (98) DEWAR - Hyperconjugaison , Ronald Press, 1962.
- (99) H.K.HALL - J.amer.chem.Soc., 1957 79 5441, 5444.
- (100) R.W.TAFT - Steric effects in Organic chemistry - Wiley - New-York 556.
- (101) C.W.BIRD et R.C.COOKSON - J.chem.Soc., 1960, 2243
- (102) H.K.HALL - J.amer.chem.Soc., 1956, 78, 2572.

- (103) D.DPERRIN - Dissociation constants of Organic Bases in aqueous solution - Butterworths London 1965 p.139,185,186.
- (104) J.KOSSANYI - Bull.Soc.chim.,1965, 722.
- (105) R.JACQUIER et G.MAURY (Résultats non publiés).
- (106) R.MECKE et W.KUTZELNIGG - Spectrochim.acta.1960,16,1216.
- (107) D.J.BROWN et R.F.EVANS - J.chem.Soc.,1962,527.
- (108) WHELAND - Resonance in organic chemistry.
- (109) G.SCHWARZENBACH et K.LUTZ - Helv.chim. Acta.1940,XXII, 1162.
- (110) D.J.CARSWHEEL, J.CYMERMAN et L.E.LYONS - J.chem.Soc.,1952, 430.
- (111) J.N. BAXTER, J.CYMERMAN-GRAIG - J.chem.Soc.,1953,1490.
- (112) E.LORZ et R.BALTZLY - J.amer.chem.Soc.1949,71, 3992.
- (113) G.VEXLEARSCHI et P.RUMPF - C.R. 1963, 136 , 939.
- (114) R.B.MARTIN et A.PARCELL - J.amer.chem.Soc.,1961,83,4830.
- (115) L.LINDESTRON - J.biol.Chem.,1941,137 , 443.
- (116) R.C.ELDERFIELD - Heterocyclic compounds - Wiley, New-York 1957, T.5. p.386.
- (117) H.WENKER - J.amer.chem.Soc.,1938 60 2152.
- (118) A.A.GOLBERG et W.KELLY - J.chem.Soc.,1948, 1919.
- (119) P.BOUCHET, J.ELGUERO et R.JACQUIER-(résultats non publiés)
- (120) J.L.AUBAGNAC, J.ELGUERO et R.JACQUIER - Tetrahedron 1965, 1171.
- (121) SCOTT - Pergamon Press 1964, P.75.
- (122) C.J.TIMMONS -J.chem.Soc.,1957, 2613.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	
CHAPITRE I :	
A/ Méthode potentiométrique.....	9
B/ Méthode spectrophotométrique...	21
CHAPITRE II :	
- Pyrazoles	55
- N-Arylpyrazoles	91
- N-Arylimidazoles	100
CHAPITRE III :	
- Pyrazolines-2	105
- Imidazolines	123
- N-arylpyrazolines	131
CONCLUSION	142
BIBLIOGRAPHIE	148

Vu et approuvé
MONTPELLIER, 1e
Le Doyen de la Faculté des
Sciences

B. CHARLES

Vu et permis d'imprimer
MONTPELLIER, 1e
Le Recteur de l'Académie de
MONTPELLIER

